

Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Bindemittel auf die physikalischen Eigenschaften von Tabletten und auf die Wirkstofffreigabe aus Granulaten und Tabletten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Dietmar Jentsch aus Goldap

Berlin 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548807_0007

Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Bindemittel auf die physikalischen Eigenschaften von Tabletten und auf die Wirkstofffreigabe aus Granulaten und Tabletten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Dietmar Jentsch aus Goldap

Berlin 1971



1. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Referent: Prof. Dr. G. Schenck

Letzter Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.71

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und im Department Galenik der Firma Schering AG Berlin/Bergkamen unter Anleitung von Herrn Professor Dr. G. Schenck durchgeführt.

Herrn Professor Dr. G. Schenck danke ich für wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Herrn Dr. P. Fuchs gilt mein besonderer Dank für seine großzügige Unterstützung, seine wertvollen Ratschläge und die Anleitung.

Herrn Professor Dr. H. Gibian, Pharma-Forschung der Schering AG, danke ich für die Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiter Herrn Dr. E. Hartmann, Zentralbereich Physikochemie und Informatik der Schering AG, für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse und Herrn J. Hilmann, Department Galenik, für anregende Diskussionen.

Inhaltsverzeichnis

A)	EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG	9
B)	HAUPTTEIL	13
I)	LEERTABLETTEN	14
1.	Wahl der Formulierung und der optimalen Herstellungsbedingungen	14
1.1.	Rezepturen	14
1.2.	Granulatform	14
1.3.	Stempeldurchmesser	14
1.4.	Tablettengewicht	15
1.5.	Preßdruck	15
1.6.	Preßgeschwindigkeit	15
1.7.	Binder für die Leertabletten	15
2.	Experimenteller Teil	17
2.1.	Normierung der Herstellung von Granulaten und Tabletten	17
2.1.1.	Herstellung der Binderlösungen	17
2.1.2.	Normierung der Feuchtigkeit	17
2.1.2.1.	Raumfeuchte	17
2.1.2.2.	Granulatfeuchte	18
2.1.2.3.	Tablettenfeuchte	18
2.1.3.	Zusammensetzung von Granulaten und Tabletten	18
2.1.4.	Herstellung der Granulate	19
2.1.5.	Charakterisierung der Granulate	19
2.1.5.1.	Reindichte	19
2.1.5.2.	Scheinbare Dichte	19
2.1.5.3.	Schüttdichte	19
2.1.5.4.	Stampfvolumen	20
2.1.5.5.	Siebanalyse	20
2.1.6.	Herstellung der Tabletten	20
2.1.7.	Prüfung der Tabletten	20
2.1.7.1.	Abriebfestigkeit	21
2.1.7.2.	Druckfestigkeit	21
2.1.7.3.	Zerfallszeit	21
2.1.7.4.	Steghöhe	21
3.	Ergebnisse und Diskussion	22
3.1.	Auswahl der Binder für die Wirkstofftabletten	30
3.2.	Diskussion der Leerversuche	31
3.3.	Einstufung der Binder nach den Leerversuchen	32
3.4.	Varianzanalyse	32

II)	WIRKSTOFFTABLETTEN	33
1.	Allgemeine Betrachtungen	33
1.1.	Einführung zusätzlicher Parameter zur Beurteilung der Wirkstofftabletten	33
1.1.1.	Die In-vitro-Freigabe des Wirkstoffes aus Tabletten	33
1.1.1.1.	Mechanismen der Auflösungsgeschwindigkeit	33
1.1.1.2.	Auswertung der Wirkstofffreigabe *	36
1.1.2.	Messung der Luftdurchlässigkeit	36
2.	Experimenteller Teil	37
2.1.	Herstellung der Wirkstofftabletten	37
2.1.1.	Der Wirkstoff	37
2.1.2.	Herstellungsgang für Granulate und Tabletten	37
2.2.	Normierung der Granulate	38
2.3.	Prüfung der Tabletten	38
2.3.1.	Bestimmung der Luftdurchlässigkeit	38
2.3.1.1.	Versuchsanordnung	38
2.3.1.2.	Durchführung der Messung	40
2.3.2.	Bestimmung der Wirkstofffreigabe	40
2.3.2.1.	Versuchsanordnung und Durchführung der Messung	42
2.4.	Herstellung elektronenmikroskopischer Aufnahmen	42
3.	Ergebnisse und Diskussion	43
3.1.	Interpretation der elektronenmikroskopischen Aufnahmen	43
3.2.	Meßdaten von Granulaten und Tabletten der wirkstoffhaltigen Formulierungen	46
3.3.	Auswertung der Meßdaten	50
3.3.1.	Abhängigkeiten zwischen den zur Charakterisierung der Tabletten herangezogenen Parametern und dem Preßdruck	50
3.3.1.1.	Steghöhe und Preßdruck	50
3.3.1.2.	Durchlaufzeit und Preßdruck	53
3.3.1.3.	Druckfestigkeit und Preßdruck	55
3.3.1.4.	Zerfallszeit und Preßdruck	58
3.3.1.5.	Wirkstofffreigabe und Preßdruck	63
3.3.2.	Abhängigkeiten zwischen der Luftdurchlässigkeit und den übrigen Tabletteneigenschaften	76
3.3.2.1.	Steghöhe und Durchlaufzeit	76
3.3.2.2.	Druckfestigkeit und Durchlaufzeit	78
3.3.2.3.	Zerfallszeit und Durchlaufzeit	79
3.3.2.4.	t ₅₀ -Wert und Durchlaufzeit	81

3.4.	Einfluß der Zerfallsform auf die Wirkstofffreigabe	85
3.5.	Rangfolge der Binder nach den physikalischen Eigenschaften der Tabletten und ihrer Wirkstofffreigabe	85
3.6.	Zusammenfassende Beurteilung der Tablettenbinder	87
C)	ZUSAMMENFASSUNG	93
D)	LITERATURVERZEICHNIS	97

A. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Tablette ist die meistgebrauchte perorale Arzneiform. Gründe dafür sind die Möglichkeit der raschen Herstellung in großen Mengen, leichter Transport und problemlose Lagerung. Da die meisten Wirkstoffe kristallin anfallen, können sie ohne zusätzlichen Arbeitsaufwand zu Tabletten verarbeitet werden. Ein besonderer Vorteil ist die große Stabilität dieser Arzneiform.

Bei der Erarbeitung einer modernen Tablettenformulierung müssen sowohl pharmazeutisch-technologische Probleme als auch Fragen der Wirkstofffreigabe aus den Komprimaten berücksichtigt werden. Die pharmazeutische Technologie untersucht die Einflüsse der verfahrenstechnischen Faktoren und der Formulierung auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten, wie Dosierungsgenauigkeit, Friabilität, Druckfestigkeit und Zerfallszeit.

Der Einfluß oben beschriebener Faktoren auf die zur Absorption im Organismus bereitgestellte Wirkstoffmenge wird durch In-vitro-Untersuchungen der Wirkstofffreigabe erkannt (1). Arzneistoffe, die durch passive Diffusion oder aktiven Transport aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, müssen vorher in Lösung gehen (2,3). Ist die Absorptionsgeschwindigkeit sehr groß, so wird die Lösungsgeschwindigkeit der Wirksubstanz in der wäßrigen Phase zum geschwindigkeitsbestimmenden Faktor (4,5,6). Voraussetzung für einen raschen Wirkungseintritt ist, daß der Arzneistoff schnell und vollständig aus der Arzneiform freigesetzt wird.

Insgesamt ist eine Tablettenformulierung erst dann als gelungen zu betrachten, wenn gute physikalische Eigenschaften mit einer schnellen und vollständigen Wirkstofffreigabe einhergehen.

Da sich die meisten Arzneistoffe nicht unverdünnt und direkt tablettieren lassen, müssen ihnen Füllstoffe zugesetzt werden. Wenn Füll- und Hilfsstoffe durch zu geringe Kohäsionskräfte Tabletten mit ungenügenden mechanischen Eigenschaften ergeben, setzt man ihnen Bindemittel zu. Werden diese Bindemittel gelöst, so können die Substanzmischungen zu Feuchtgranulaten aggregiert werden. Trockengranulate dagegen werden durch Verpressen der Pulvermischungen zu größeren Komprimaten hergestellt, die anschließend gebrochen und zu Tabletten verpreßt werden. Bei der Direktkompression werden die Pulvermassen unter Zusatz von Trockenbindern wie Zelluloseveredelungsprodukten oder Polyvinylpyrrolidonon ohne vorhergehendes Granulieren direkt verpreßt. Die Feuchtgranulation ist die meistbenutzte Granulierungsmethode. Die unter Verwendung von Binderlösungen hergestellten Granulate lassen sich ohne Komplikationen zu Tabletten pressen.

Aufgabe dieser Dissertation ist die Untersuchung der mit verschiedenen Bindern durch Feuchtgranulation hergestellten Tabletten auf ihre physikalischen Eigenschaften und ihre Wirkstofffreigabe.

Aus einer großen Anzahl synthetischer Bindemittel und als Tablettenbinder bereits bekannter Naturprodukte sollen diejenigen Substanzen ermittelt werden, die Tabletten mit gleich guten physikalischen Eigenschaften und Freigabewerten ergeben. Für die Untersuchung der Wirkstofffreigabe wird ein In-vitro-Modell benutzt, das in relativ kurzer Zeit den Verlauf der Wirkstofffreigabe wiedergibt. Die Versuchsplanung hat ergeben, daß nur an einer beschränkten Anzahl von Bindern die Wirkstofffreigabe gemessen werden kann. Bei den Untersuchungen wird deshalb so vorgegangen, daß in dem ersten Teil der Arbeit aus einer großen Anzahl Binder diejenigen Substanzen ausgewählt werden, die in Leerversuchen Tabletten mit den besten physikalischen Eigenschaften ergeben ohne Berücksichtigung der Wirkstofffreigabe. Mit den so ermittelten besten Bindern werden wirkstoffhaltige Tabletten hergestellt. An ihnen werden sowohl die physikalischen Eigenschaften als auch die Wirkstofffreigabe untersucht.

Während der praktischen Arbeiten zu dieser Dissertation ergab sich das Problem, daß sich Tabletten, die mit unterschiedlichem Druck gepreßt wurden, mit den bisher vorhandenen Parametern zur Charakterisierung von Tabletten nicht unterscheiden ließen.

Mit Hilfe eines neu konstruierten Gerätes zur Messung der Luftdurchlässigkeit wird eine solche Unterscheidung möglich. Die für die unterschiedlichen Durch-

laufzeiten verantwortlichen Veränderungen der Tablettextur werden an elektronenmikroskopischen Aufnahmen sichtbar gemacht.

Da mit der Messung der Durchlaufzeiten ein neuer Parameter zur Charakterisierung von Tabletten eingeführt wird, sollen auch die Beziehungen zwischen den bisher vorhandenen Parametern und der Luftdurchlässigkeit untersucht werden.

Nach den physikalischen Eigenschaften, ihrer Wirkstofffreigabe und den sich aus den untersuchten Beziehungen ergebenden Vor- und Nachteilen werden die verwendeten Substanzen nach ihrer Brauchbarkeit als Tablettenbinder eingeordnet, und diese Rangfolge wird abschließend diskutiert.

B. HAUPTTEIL

1. Wahl der Formulierung und der optimalen Herstellungsbedingungen

Vergleichende Untersuchungen verschiedener Binder können nur dann vorgenommen werden, wenn die Grundrezeptur der Tabletten stets gleich bleibt und der Herstellungsgang normiert ist. Um eine möglichst umfassende Aussage zu erreichen, die auch Verallgemeinerungen zuläßt, werden Formulierung und Herstellungsgang von Granulaten und Tabletten so praxisnah wie möglich gewählt. Diese Wahl wird folgendermaßen begründet:

1.1. Rezepturen

Während die Gesamtheit aller in der Tablette enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe als Formulierung bezeichnet wird, soll mit Rezeptur nur das Verhältnis von Milchzucker zu Maisstärke bezeichnet werden.

Eriksson (7) stellte fest, daß die mechanische Festigkeit von Tabletten bei größerem Milchzuckeranteil in der inneren Phase besser wird. Ein höherer Stärkeanteil demonstriert dagegen die Eignung einer Substanz als Bindemittel, wenn die Tabletten trotz des hohen Stärkeanteils gute mechanische Eigenschaften aufweisen.

Das Granulatum simplex der Pharmacop. Danica 1948 (8) hat diesen hohen Stärkeanteil. In Anlehnung an das Granulatum simplex wird deshalb das Verhältnis von Milchzucker : Maisstärke in der inneren Phase mit 3:7 für die Rezeptur B gewählt.

Für die Rezeptur A ist das Verhältnis der beiden Füllstoffe in der inneren Phase umgekehrt. Diese Rezeptur wird in der Praxis besonders dann verwendet, wenn die Preßlinge anschließend dragiert werden sollen.

1.2. Granulatform

Wird zum Granulieren eine Binderlösung benutzt, so ist das entstehende Granulat kolloidphysikalisch ein Krustengranulat (9).

Morphologisch dagegen bleibt die Auswahl zwischen einem Schüttel-, Lochscheiben- oder Preßgranulat. Münzel und Kägi (10) haben nachgewiesen, daß Preßgranulate sehr harte und abriebfeste Tabletten ergeben. Da der große Stärkeanteil in Rezeptur B mit Sicherheit Tabletten mit schlechten mechanischen Eigenschaften erwarten läßt, wird die morphologische Form des Preßgranulates zur Herstellung der Tabletten beider Rezepturen ausgewählt.

1.3. Stempeldurchmesser

Die Tabletten werden mit einem 10 mm biplanen Stempelpaar gepreßt. Die resultierenden Tabletten haben eine für die Untersuchung der physikalischen Eigenschaften ausreichende Größe.

1.4.

Tablettengewicht

Goetzel (11) wies nach, daß eine Beziehung zwischen dem Stempeldurchmesser, der Steghöhe und der Druckfestigkeit eines Preßlings besteht. Aufgrund seiner Berechnungen müßten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm eine Steghöhe von 2,5 mm haben, damit optimale mechanische Eigenschaften erwartet werden können. Bei dem verwendeten Preßwerkzeug werden solche Steghöhen bei einem Tablettengewicht von 275 mg und einem Preßdruck von etwa 3000 kg/cm² erreicht. Auch in der Praxis hat sich dieses Tablettengewicht für den gewählten Stempeldurchmesser als günstig erwiesen (12).

1.5.

Preßdruck

Von Tabletten wird verlangt, daß sie nach der Applikation in ihre Primärteilchen zerfallen, damit eine schnelle Wirkstofffreigabe erreicht wird (13). Um den Zerfall nicht zu sehr zu verzögern, darf der Preßdruck nicht zu hoch angesetzt werden. Er muß aber hoch genug sein, damit die Tabletten ausreichende mechanische Eigenschaften aufweisen. Die Leertabletten werden mit 1000, 2000 und 3000 kg/cm² gepreßt. Dieser Druckbereich hat sich als ausreichend erwiesen.

1.6.

Preßgeschwindigkeit

Die Preßgeschwindigkeit hat durch unterschiedliche Verweildauer des Stempels einen Einfluß auf die mechanische Festigkeit der Tabletten (14). Sie wird deshalb bei allen Versuchen konstant gehalten. Sie beträgt 30 Hübe/min, da die Tabletten bei dieser Preßgeschwindigkeit einzeln abgenommen werden können. Beide Rezepturen lassen sich mit dieser Preßgeschwindigkeit gut tablettieren.

1.7.

Binder für die Leertabletten

Bei den Bindern werden makromolekulare Stoffe und anorganische Gele unterschieden. Die makromolekularen Stoffe können in Naturprodukte, wie Gelatine, Arabischgummi und Stärkekleister und in synthetische Binder, wie Polyvinylpyrrolidone und Zellulosederivate unterteilt werden. Sowohl die Zellulosen als auch die Pyrrolidone sind in verschiedenen Polymerisationsgraden im Handel. In Lösung liefern sie unterschiedliche Viskositätsstufen. Während bei den als Binder verwendeten Naturprodukten diejenigen Konzentrationen bekannt sind, die Tabletten mit guten physikalischen Eigenschaften ergeben, müssen sie für die synthetischen Produkte ermittelt werden. Dazu wird in Leerversuchen jeweils ein hoher, ein mittlerer und ein niedriger Polymerisationsgrad der Zellulosederivate und der Pyrrolidone eingesetzt (s. Tab. 1).

In der ersten Versuchsreihe wird für alle Binder eine 4,48%ige Binderlösung gewählt, da diese Konzentration gerade einem Binderanteil von 1%, berechnet auf das Tablettengewicht, entspricht. In der zweiten Versuchsreihe wird die Binderkonzentration verdoppelt. Damit haben die mit Zellulosederivaten und Pyrrolidonen in allen Polymerisationsgraden hergestellten Tabletten die gleiche Konzentration an Bindern wie die mit Stärkekleister, Gummi arabicum und Gelatine hergestellten Tabletten. Sie liegt in dem für diese Binder angegebenen günstigen Konzentrationsbereich. Manuco SS/LH und Veegum können nur in einer Konzentration von 1% pro Tablette eingesetzt werden, Alginat P872 dagegen nur in einer 0,1%igen Binderlösung, da höher konzentrierte Binderlösungen zum Granulieren ungeeignet sind.

Tab. 1: Verzeichnis der untersuchten Tablettenbinder

Zellulosederivate Fa. Herkules Inc., Wilmington, Delaware*	
Klucel (HF, GF, LF)	Hydroxypropylzellulose
Natrosol 250 (HR, GR, LR)	Hydroxyäthylzellulose
Cellulose Gum (7H3SF, 7LF, 7LI)	Carboxymethylzellulose-Natrium
Polyvinylpyrrolidone Fa. BASF, Ludwigshafen a. Rhein	
Kollidon 25	Polyvinylpyrrolidon
Kollidon 90	Polyvinylpyrrolidon
Luviskol VA 64	Polyvinylpyrrolid.-/acetat 6 : 4
Alginsäuren und Alginat Fa. Alginat Industrie, London**	
Alginsäure HA/LE	
Manucol SS/LH	Propylenglykolalginat
Alginat P872	Natrium-Aluminium-Alginat
Sonstige Binder	
Veegum***	Magnesium-Aluminium-Silikat
Gelatina alba DAB 7	
Gummi arabicum DAB 7	
Amylum Maydis DAB 7	

Vertrieb in Deutschland über:

* Fa. Otto Aldag, Hamburg

** Fa. K. D. Feddersen, Hamburg

*** Fa. Lehmann u. Voss, Hamburg

Den genannten Firmen danke ich für die übersandten Muster.

2. Experimenteller Teil

2.1. Normierung der Herstellung von Granulaten und Tabletten

2.1.1. Herstellung der Binderlösungen

Zum Durchfeuchten der inneren Phase einer Preßmasse wird eine bestimmte Flüssigkeitsmenge benötigt. In ihr wird der Binder gelöst. Wählt man diese Flüssigkeitsmenge zu groß, so tritt das zuerst von Ahmad und Pilpel (15) besonders bei Gelatine beobachtete plastische Fließen der Knetmasse auf. Das Dispergieren durch ein Sieb wird unmöglich, und es werden zusätzliche Arbeitsgänge wie Trocknen und Vorzerkleinern erforderlich. Für die verwendeten Rezepturen wurde die zum Durchfeuchten der inneren Phase der Tabletten benötigte Feuchtigkeitsmenge in Vorversuchen ermittelt. Sie beträgt für 500 g der zu granulierenden Pulvermischung 123 ml demineralisiertes Wasser. Bei diesen Untersuchungen zeigt sich, daß bei Gelatina alba ein Erhöhen der Wassermenge um weniger als 10% zu plastischem Fließen der Knetmasse führt. In der ermittelten Wassermenge werden die eingesetzten Binder, berechnet auf ihr Trockengewicht, folgendermaßen gelöst:

Kluccel, Natrosol, Cellulose Gum und die Pyrrolidone in allen eingesetzten Polymerisationsgraden sowie Gummi arabicum werden in 123 ml demineralisiertem Wasser von 40°C unter Rühren gelöst.

Zur Herstellung des Stärkekleisters wird die Stärke in wenig kaltem Wasser aufgeschwemmt und in kochendes Wasser eingebracht. Nach kurzem Aufkochen entsteht ein schleimiges Gel. Das fehlende Wasser wird ergänzt. Die Gelatine läßt man über Nacht quellen. Dann wird auf dem Wasserbad unter Rühren bis zum vollständigen Lösen erhitzt und das fehlende Wasser ergänzt. Alginat P872 und Manucol SS/LH werden mit 10 g Äthanol angeteigt. Unter vorsichtigem Erhitzen nicht über 70°C wird das Wasser unter Rühren zugesetzt. Es wird gerührt, bis der Alkohol verdunstet und Lösung eingetreten ist.

Das Granulieren erfolgt einheitlich 18 Stunden nach dem Ansetzen der Binderlösungen.

Zum Granulieren der binderfreien Tabletten wird demineralisiertes Wasser von Zimmertemperatur benutzt, während die als Pulverpressung bezeichneten Tabletten aus der ungranulierten Pulvermischung hergestellt werden.

2.1.2. Normierung der Feuchtigkeit

Rumpf und Turba (16) untersuchten den Einfluß der Bindemechanismen auf die Festigkeit von Preßlingen. Sie fanden, daß die Feuchtigkeit über Grenzflächenkräfte und Kapillardruck an frei beweglichen Flüssigkeitsoberflächen die Festigkeit beeinflusst. Um vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Bindemitteln durchführen zu können, wird die Feuchtigkeit der Granulate und Tabletten durch Standardisieren stets gleich groß gehalten.

2.1.2.1. Raumfeuchte

Im Arbeitsraum lagen während der Versuchszeit die mit dem Hygroskop der Firma Sina AG * gemessenen relativen Feuchten zwischen 42 und 45 % bei Temperaturen von 24° bis 26°C. Zwischen der relativen Feuchte der Hilfsstoffe und der Raum-

* Fa. Sina AG, Zürich

feuchte stellte sich ein Gleichgewichtszustand ein. Die Hilfsstoffe wurden ungetrocknet verarbeitet. Für den Tablettiervorgang selbst bedeuten relative Feuchten von 43 % im Arbeitsraum optimale Arbeitsbedingungen (17).

2.1.2.2.
Granulatfeuchte

Nach dem Granulieren wird auf das Gewicht der nichtbefeuchteten inneren Phase getrocknet. Wird dabei ein durch Vorversuche ermittelter Substanzverlust von 1 % berücksichtigt, so liegt die Granulatfeuchte zwangsläufig bei 42 bis 45 % entsprechend der Feuchte der ungranulierten Pulvermischung. Das entspricht einem nach der Xylolmethode* ermittelten absoluten Wassergehalt von 6,9 %. Da die Granulate auf die relative Feuchte des Tablettiertraumes getrocknet werden, kann sich die Feuchtigkeit der Preßmasse während des Verpressens nicht ändern.

2.1.2.3.
Tablettenfeuchte

Shotton und Rees (18), Seth und Münzel (19) sowie Langauer und Steiger-Trippi (20) berichteten über den Einfluß der Feuchtigkeit auf die Tablettenhärte und die Preßbarkeit von Granulaten.

Nach diesen Autoren sind relative Feuchten über 30 % für gute mechanische Eigenschaften der Komprimata erforderlich. Der Feuchtigkeitsbereich zwischen 30 und 45 % wird als optimal für das Verpressen betrachtet, da hier die Tabletten durch genügende Restfeuchte nicht zum Deckeln neigen. Andererseits tritt hier noch nicht das bei höheren Feuchten beobachtete Kleben der Tabletten an den Preßwerkzeugen auf.

Außerdem erhalten die für Vergleichszwecke hergestellten binderfreien Tabletten aus den mit Aqua demineralisata hergestellten Granulaten und den Pulverpressungen durch die für die Versuche gewählte relative Feuchte der Preßmasse von 42 - 45 % eine Grundfestigkeit, die mit der der binderhaltigen Tabletten verglichen werden kann.

2.1.3.
Zusammensetzung von Granulaten und Tabletten

Rezeptur A		Rezeptur B	
Inhaltsstoff			
167,5 mg	Milchzucker	77,0 mg	innere
77,0 mg	Maisstärke	167,5 mg	Phase
5,5 mg	Binder	5,5 mg	
250,0 mg		250,0 mg	Granulat
24,5 mg	Maisstärke	24,5 mg	äußere
0,5 mg	Magnesiumstearat	0,5 mg	Phase
275,0 mg		275,0 mg	Tablettengewicht

* DIN 51 582

2.1.4.

Herstellung der Granulate

Milchzucker und Maisstärke werden 10 Minuten in einem Turbula-Mischer* gemischt. Anschließend wird diese Mischung 10 Minuten in einem Erweka-Misch- und Knetwerk** mit 123 ml Binderlösung durchgeknetet. Dispergiert wird im Erweka-Granulator Typ FGS Nr. 15 016 durch ein 1,5 mm Sieb. Das Granulat wird in einem Hordentrockenschrank bei 50°C 150 Minuten getrocknet. Durch Stehenlassen der Granulate auf Horden im Arbeitsraum stellt sich über Nacht die erwünschte Granulatfeuchte von 42 bis 45 % ein.

Nach dem Egalisieren durch ein 1,25 mm Sieb im Erweka-Granulator werden die Granulate in gut schließenden Schraubgläsern aufbewahrt.

Unmittelbar vor dem Verpressen werden den Granulaten zuerst das Magnesiumstearat 5 Minuten und dann die Maisstärke 3 Minuten zugemischt.

2.1.5.

Charakterisierung der Granulate

Obwohl die Binder zur Herstellung aller Granulate zum überwiegenden Teil in gleicher Konzentration eingesetzt worden sind, ändern sich die Eigenschaften der Granulate abhängig von dem verwendeten Binder.

Da es nicht Aufgabe dieser Arbeit ist, die Beziehungen zwischen Bindern und physikalischen Eigenschaften der mit ihnen hergestellten Granulate zu untersuchen, wird auf die Angabe der Kennzahlen für jedes einzelne Granulat verzichtet.

Um die Granulate grob zu charakterisieren, ist es ausreichend, die Grenzen anzugeben, in denen sich die Kennzahlen bewegen.

2.1.5.1.

Reindichte

Für die Bestimmung der Reindichte nach DIN 1306 wird mit dem Beckman-Luftvergleichspyknometer, Modell 930, das wahre Volumen der Granulate gemessen, also das Volumen, das durch die geschlossene Oberfläche ohne die nach außen offenen Poren begrenzt wird. Aus diesem Volumen und dem Gewicht der Probe wird dann die Reindichte errechnet.

Die Reindichte der Preßmassen liegt im Mittel aus 6 Messungen pro Granulat bei den untersuchten Granulaten zwischen 1,52 und 1,53 g/ml.

2.1.5.2.

Scheinbare Dichte

Nach DIN 1306 versteht man unter scheinbarer Dichte oder Rohdichte den Quotienten aus der Masse und dem porenhaltigen Volumen eines Stoffes. Die Messung erfolgt in einem Quecksilberpyknometer, wie es Strickland et al. (21) beschrieben haben. Sie beruht darauf, daß Quecksilber unter Atmosphärendruck in Poren mit einem Porenradius über 7,5 µm eindringt.

Der Durchschnittswert für die scheinbare Dichte der Granulate aus 6 Messungen pro Granulat liegt zwischen 1,40 und 1,44 g/ml.

2.1.5.3.

Schüttdichte

Das Schüttgewicht nach DIN 53 468 gibt an, wieviel 100 ml eines locker eingefüllten Gutes wiegen. Die Schüttdichte ist der Quotient aus der Masse und dem Volumen, einer in dieser Weise geschütteten Formmasse.

Im Mittel aus jeweils 6 Messungen pro Granulat liegt die Schüttdichte für die untersuchten Granulate zwischen 0,57 und 0,61 g/ml.

* Fa. W.A. Bachofen, Basel

** Fa. Erweka Apparatebau, Heusenstamm

2.1.5.4. Stampfvolumen

Das Stampfvolumen ist das Volumen, das 100 g Pulver oder Granulat nach Stampfen im Stampfvolumeter nach DIN 53 194 einnimmt.
Im Mittel aus 6 Messungen pro Granulat liegt es zwischen 142,0 und 161,0 ml/100 g für die untersuchten Granulate.

2.1.5.5. Siebanalyse

Die Siebanalyse wird nach DIN 53 477 ausgeführt.
Der Korngrößenkennwert d' nach Rosin-Rammler-Sperling liegt bei den Granulaten zwischen 0,455 und 0,700 mm, der Gleichmäßigkeitskoeffizient n der Granulate zwischen 1,5 und 2,3.

2.1.6. Herstellung der Tabletten

Shotton und Ganderton (22), Schüpbach und Mitarbeiter (23) sowie Sörensen (24) fanden Relationen zwischen Gewicht, Steghöhe, Preßdruck, Härte und Porosität von Tabletten. Wie auch Seth und Speiser (25) stellten sie fest, daß Tabletten mit gleichem Gewicht dann gleiche Steghöhen besitzen, wenn sie mit gleichem Druck bei konstanter Preßgeschwindigkeit hergestellt werden. Deshalb werden für die vergleichenden Untersuchungen in dieser Arbeit nur solche Tabletten ausgewählt, die das verlangte Gewicht von genau 275 mg haben und unter dem zur Untersuchung ausgewählten Preßdruck hergestellt wurden.

Die Tabletten werden auf einer Exzenter-Tablettenpresse* mit verschiedenem Druck gepreßt. Das 10 mm biplane Stempelpaar wird für alle Untersuchungen benutzt und die Preßgeschwindigkeit nicht verändert.

Durch die Ausrüstung der Tablettenpresse mit Dehnungsmeßstreifen** kann der Preßdruck elektronisch gemessen werden. Die Dehnungsmeßstreifen vom Typ 20/120 LP 21 sind auf den Rahmen der Maschine geklebt. Die durch Druck hervorgerufene Ausdehnung bzw. Stauchung des Konstantandrahtes in den Dehnungsmeßstreifen ruft eine Widerstandsänderung hervor, die von einem Trägerfrequenz-Meßverstärker Typ KWS/11-5*** verstärkt und auf einem Zweikanalschreiber, Modell 322 AX*** sichtbar gemacht wird. Die Meßanordnung ist geeicht.

Bei den Untersuchungen der physikalischen Eigenschaften der nach dem beschriebenen Modus ausgewählten Tabletten sind die Abweichungen innerhalb einer Charge so gering, daß auf die Angabe von Fehlergrenzen verzichtet werden kann.

2.1.7. Prüfung der Tabletten

Tabletten müssen eine genügende mechanische Festigkeit haben, um Verpacken, Transport und Lagerung möglichst unbeschadet zu überstehen. Parameter der mechanischen Festigkeit sind Druck- und Abriebfestigkeit.

* Fa. E. Korsch, Berlin

** Fa. Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH, Darmstadt

*** Sanborn Company

2.1.7.1.

Abriebfestigkeit

Als Maß der Abriebfestigkeit, kurz Abrieb genannt, gilt die prozentuale Abnahme des Tablettengewichtes bei der Untersuchung des Roll- und Schüttelverschleißes (26). Die Untersuchungen werden in dem Erweka-Abrieb-Prüfgerät** durchgeführt.

2.1.7.2.

Druckfestigkeit

Als Druckfestigkeit wird die Widerstandskraft eines Preßlings gegen eine diametrisch einwirkende Kraft zum Zeitpunkt des Zerbrechens des Preßlings bezeichnet (27). Dieser Zeitpunkt wird dann überschritten, wenn die einwirkende Kraft größer ist als die Gesamtheit aller im Preßling wirksam werdenden Bindemechanismen, wie sie Rumpf und Turba (16) beschreiben. Die Druckfestigkeit wird mit dem halb-automatischen Bruchfestigkeitstester Typ TBT** bestimmt.

Das Gerät wurde mit Hilfe eines Tablettenstempels, der mit Dehnungsmeßstreifen ausgerüstet ist, auf Linearität seiner Anzeige geprüft. Die Belastungsprüfung über den Bereich von 0-15 kg ergab, daß das Gerät die Druckbelastung linear angibt.

2.1.7.3.

Zerfallszeit

Die Zerfallszeit wird mit dem Allzweckzerfallstester Typ ZT 2** bei 35 Hüben/min nach der Vorschrift des DAB 7 bestimmt.

Bei den Untersuchungen an Leertabletten hat sich gezeigt, daß mit Natrosol 250 HR und Klucel HR hergestellte Tabletten bei der Untersuchung der Zerfallszeit zum Kleben an den in Ziffer 87 des DAB 7 vorgeschriebenen disks neigen. Die sonst innerhalb einer Tablettencharge so einheitlichen Zerfallszeiten schwanken dadurch oft erheblich. Die Ergebnisse können nicht miteinander verglichen werden, da sie nicht auf die Disaggregation der Formlinge zurückzuführen sind. Es wird deshalb ohne disks gemessen.

Die Zerfallsmedien sind Aqua demineralisata und künstlicher Magensaft in der vom Arzneibuch vorgeschriebenen Menge. Als künstlicher Magensaft wird 0,1 n Salzsäure verwendet.

Da die Temperatur einen Einfluß auf Zerfall und Auflösungsgeschwindigkeit hat (28-31), wird sie konstant bei 37°C gehalten. Durch die Art der Herstellung und Auswahl der Tabletten sind die Fehlergrenzen sehr klein. Die sehr subjektive Prüfung nach der angegebenen Methode ist ein weiterer Grund, auf die Angabe von Fehlergrenzen zu verzichten.

2.1.7.4.

Steghöhe

Die Steghöhe wird mit einer Mikrometerschraube nach DIN 863 bestimmt. Gemessen wird frühestens 24 Stunden nach der Herstellung der Tabletten.

** Fa. Erweka Apparatebau, Heusenstamm

3.

Ergebnisse und Diskussion

Wie in der Einleitung beschrieben, sollten die Untersuchungen an Leertabletten dazu dienen, aus der großen Anzahl der Binder diejenigen auszuwählen, die Tabletten mit den besten physikalischen Eigenschaften ergeben. Nur diese Bindemittel werden bei den Untersuchungen an wirkstoffhaltigen Tabletten weiter geprüft. Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Leerversuche. Die Zahlen an den Buchstaben A und B stehen für die verwendeten Binderkonzentrationen in den beiden Rezepturen und sind gleichbedeutend mit Prozent Binder pro Tablettengewicht.

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß die A1- und B1-Rezepturen Tabletten mit durchschnittlich schlechten mechanischen Eigenschaften ergeben. Daher wird in den A2- und B2-Rezepturen die Konzentration an Binder auf 2 % erhöht. Die Binderkonzentration der mit Alginat P872, Manucol SS/LH und Veegum hergestellten Tabletten ist durch die Konzentration der Binderlösungen festgelegt. Sie läßt sich nicht über die für die Untersuchungen eingesetzten Konzentrationen steigern, da die entstehenden Gele zum Granulieren ungeeignet sind. Da die mit diesen Bindern hergestellten Tabletten ungenügende mechanische Festigkeiten aufweisen, werden sie in den nachfolgenden Untersuchungen an wirkstoffhaltigen Tabletten nicht eingesetzt. Die mit den übrigen Bindern in der höheren Konzentration hergestellten Tabletten zeigen ausreichende physikalische Eigenschaften. Aus den mit Zelluloseveredelungsprodukten und Pyrrolidonon hergestellten Tabletten werden die Polymerisationsgrade ausgewählt, die bei der Binderkonzentration von 2 % Tabletten mit den besten physikalischen Eigenschaften ergeben. Allein Gelatina alba wird nur in einer Konzentration von 1 % eingesetzt, da mit der doppelten Menge an Klebstoff die Druckfestigkeit unter dem geforderten Limit bleibt. Im Gegensatz zu allen anderen Bindern verschlechtern sich bei Gelatina alba die physikalischen Eigenschaften der Tabletten mit Erhöhen der Binderkonzentration auf 2 %. Um brauchbare Tabletten zu bekommen, muß bei diesem Binder die niedrige Konzentration gewählt werden.

Aus den mit 2 % Binder hergestellten Tabletten werden die Binder ausgewählt, welche die nachfolgend beschriebenen und begründeten Mindestforderungen ihrer physikalischen Eigenschaften erfüllen.

Um zu prüfen, welche der eingesetzten Parameter für die physikalischen Eigenschaften signifikante Aussagen machen, wird eine Varianzanalyse durchgeführt.

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten

Bindemittel:
Kollidon
Luviskol VA 64

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min. [%]	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl
Kollidon 90						
A 1	1000	2,4	3,7	0,7	85	87
	2000	0,8	1,2	2,9	110	138
	3000	0,4	0,6	4,3	140	161
A 2	1000	1,4	2,2	2,7	271	268
	2000	0,5	0,9	6,5	263	298
	3000	0,3	0,6	7,8	265	330
B 1	1000	7,3	12,6	0,5	90	80
	2000	1,5	2,2	2,6	105	138
	3000	1,0	1,5	3,4	135	124
B 2	1000	1,3	2,1	2,8	180	198
	2000	0,6	1,0	5,2	210	254
	3000	0,6	0,9	6,1	210	256
Kollidon 25						
A 1	1000	4,9	8,1	0,5	35	25
	2000	1,2	1,9	1,9	49	65
	3000	1,4	2,0	3,1	70	88
A 2	1000	1,9	2,9	2,5	56	75
	2000	0,7	1,1	5,2	100	121
	3000	0,7	1,1	5,8	120	125
B 1	1000	12,4	20,1	0,5	24	26
	2000	2,3	3,9	1,8	55	57
	3000	1,5	2,3	2,5	72	92
B 2	1000	2,3	3,8	2,2	64	73
	2000	0,9	1,5	4,3	105	123
	3000	0,8	1,4	4,4	110	128
Luviskol VA 64						
A 1	1000	9,0	18,4	0,5	37	35
	2000	1,5	2,4	1,6	46	63
	3000	1,5	2,0	2,4	65	78
A 2	1000	2,5	3,9	2,0	53	68
	2000	0,8	1,2	4,8	87	124
	3000	0,6	0,9	5,7	103	128
B 1	1000	17,7	28,4	0,5	28	23
	2000	3,0	5,0	1,4	55	54
	3000	1,9	2,9	1,9	75	79
B 2	1000	2,7	4,5	1,6	72	70
	2000	1,1	1,6	3,7	96	128
	3000	0,8	1,4	4,3	117	132

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten
Bindemittel:
Klucel

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min.	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl
			[%]			
Klucel HF						
A 1	1000	6,3	9,6	0,5	29	22
	2000	1,3	2,1	1,4	25	29
	3000	1,1	1,8	2,3	33	32
A 2	1000	4,3	6,5	0,7	35	38
	2000	1,1	1,7	2,5	50	48
	3000	0,7	1,1	3,4	53	53
B 1	1000	5,3	8,1	0,5	70	97
	2000	1,3	2,1	1,3	130	168
	3000	1,0	1,5	1,6	120	124
B 2	1000	8,7	14,1	0,5	50	45
	2000	2,3	3,8	1,3	75	72
	3000	1,7	2,7	1,6	85	80
Klucel GF						
A 1	1000	6,0	9,7	0,5	60	45
	2000	1,6	2,6	1,8	60	53
	3000	1,0	1,8	3,1	105	86
A 2	1000	1,7	2,6	1,5	72	80
	2000	0,6	1,0	3,3	75	118
	3000	0,5	0,8	3,7	92	134
B 1	1000	5,6	9,2	0,5	95	105
	2000	1,5	2,4	1,3	127	197
	3000	1,0	1,5	1,4	184	190
B 2	1000	1,1	1,8	1,5	154	162
	2000	0,7	1,1	2,1	236	342
	3000	0,6	0,9	2,4	260	255
Klucel LP						
A 1	1000	3,7	6,2	0,5	108	80
	2000	2,9	4,9	1,9	100	104
	3000	1,5	2,3	2,7	115	140
A 2	1000	2,2	3,3	1,5	304	192
	2000	0,8	1,3	3,4	290	248
	3000	0,7	1,0	4,0	320	272
B 1	1000	12,8	22,2	0,5	74	90
	2000	2,6	4,3	1,1	151	148
	3000	1,8	2,9	1,3	152	162
B 2	1000	1,6	2,5	1,4	190	186
	2000	0,9	1,3	2,0	225	238
	3000	0,7	1,2	2,2	260	230

Tab. 2· Physikalische Daten der Leertabletten

Bindemittel:

Natrosol 250

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min. [%]	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl
Natrosol 250 HR						
A 1	1000	4,4	5,6	0,5	1320	1290
	2000	0,8	1,3	1,9	1440	1500
	3000	0,6	0,8	2,9	1560	1600
A 2	1000	3,3	4,8	1,1	24	1980
	2000	1,3	1,9	2,9	30	2058
	3000	0,9	1,3	4,1	57	2410
B 1	1000	7,5	11,8	0,5	630	1320
	2000	1,7	2,7	1,7	690	1472
	3000	1,4	2,1	1,9	770	1555
B 2	1000	13,1	22,0	0,5	80	144
	2000	3,2	5,2	1,8	66	130
	3000	2,1	2,3	2,1	95	550
Natrosol 250 GR						
A 1	1000	4,0	5,9	0,5	30	380
	2000	1,3	1,8	1,9	44	405
	3000	0,9	1,3	2,7	55	410
A 2	1000	3,1	4,5	1,1	17	38
	2000	1,3	1,9	2,7	37	620
	3000	1,0	1,5	3,4	58	620
B 1	1000	14,8	23,8	0,5	21	24
	2000	2,8	4,5	1,3	25	224
	3000	2,0	3,2	1,8	40	282
B 2	1000	3,6	5,5	0,8	18	710
	2000	1,2	2,0	1,7	33	705
	3000	1,1	1,9	2,0	47	710
Natrosol 250 LR						
A 1	1000	7,4	13,7	0,5	75	112
	2000	1,7	2,6	1,5	100	120
	3000	1,2	1,9	2,0	180	148
A 2	1000	3,2	4,7	1,0	38	258
	2000	1,3	2,0	3,0	66	310
	3000	1,0	1,5	3,6	92	362
B 1	1000	11,8	18,5	0,5	40	118
	2000	2,5	4,0	1,5	70	138
	3000	1,9	2,8	1,7	80	172
B 2	1000	4,7	7,9	0,7	52	302
	2000	2,9	3,7	1,8	100	250
	3000	1,4	2,2	2,0	105	315

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten
Bindemittel:
Cellulose Gum

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min. [%]	20 Min. [%]		H ₂ O [sec]	HCl
Cellulose Gum 7H3SF						
A 1	1000	5,0	6,2	0,5	575	10
	2000	2,1	3,1	1,9	755	90
	3000	1,6	2,3	2,9	810	110
A 2	1000	6,0	9,3	0,9	1200	26
	2000	1,9	2,7	2,9	1080	124
	3000	1,4	2,1	4,3	900	195
B 1	1000	6,1	10,3	1,4	630	30
	2000	1,8	2,7	3,3	750	38
	3000	1,4	2,2	3,8	780	61
B 2	1000	10,6	19,2	0,6	630	73
	2000	2,4	4,0	2,2	600	58
	3000	1,9	3,0	2,7	600	600
Cellulose Gum 7LF						
A 1	1000	1,7	2,7	1,7	270	100
	2000	1,4	2,2	2,4	280	124
	3000	1,4	2,1	2,5	295	140
A 2	1000	8,0	11,0	0,5	245	78
	2000	1,8	2,6	2,8	305	168
	3000	1,4	2,0	3,6	350	176
B 1	1000	11,5	19,9	0,5	290	48
	2000	2,2	3,4	2,8	260	98
	3000	1,4	2,3	3,4	280	116
B 2	1000	6,3	11,2	1,1	253	138
	2000	1,7	2,6	3,2	293	194
	3000	1,3	2,1	3,9	310	196
Cellulose Gum 7LI						
A 1	1000	4,9	8,3	0,5	175	160
	2000	1,3	2,1	2,5	165	130
	3000	1,0	1,6	4,3	160	240
A 2	1000	3,7	5,5	1,3	182	243
	2000	1,4	2,2	3,4	230	318
	3000	1,0	1,4	5,2	253	390
B 1	1000	4,2	6,8	1,6	123	105
	2000	1,2	1,8	3,4	150	160
	3000	1,0	1,5	4,4	160	168
B 2	1000	3,4	5,5	2,2	183	213
	2000	1,1	1,8	3,7	205	283
	3000	0,9	1,4	4,2	212	318

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten

Bindemittel:

Alginate und Veegum

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min. [%]	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl
Alginat P 872						
A	1000	16,2	28,2	0,5	62	21
	2000	2,5	4,0	1,5	70	26
	3000	1,3	2,1	2,8	76	34
B	1000	16,3	27,5	0,5	39	28
	2000	2,9	4,9	1,1	41	33
	3000	1,7	2,9	1,7	74	44
Manucol SS/LH						
A 1	1000	8,5	13,4	0,5	380	8
	2000	2,1	3,2	1,1	410	25
	3000	1,4	1,9	1,8	475	75
B 1	1000	15,0	32,7	0,5	310	8
	2000	3,0	5,2	2,1	430	14
	3000	1,6	3,5	2,7	435	16
Veegum						
A 1	1000	16,4	28,0	0,5	25	18
	2000	2,5	4,0	1,2	30	27
	3000	1,5	2,4	1,8	39	30
B 1	1000	29,4	48,2	0,5	20	20
	2000	11,1	18,1	1,0	40	37
	3000	3,2	5,1	1,4	55	62

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten
Bindemittel:
Naturprodukte

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
		10 Min. [%]	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl
Stärkekleister						
A 2	1000	5,3	7,6	0,5	8	7
	2000	1,2	1,7	2,4	10	9
	3000	0,9	1,3	3,1	15	15
B 2	1000	13,6	23,8	0,5	24	27
	2000	2,2	3,6	2,4	35	36
	3000	1,5	2,3	2,8	37	37
Gummi arabicum						
A 2	1000	3,5	5,7	0,5	92	120
	2000	1,0	1,6	2,4	100	142
	3000	0,5	0,8	3,7	103	150
B 2	1000	3,1	5,1	1,4	84	73
	2000	0,8	1,3	3,7	136	120
	3000	0,6	0,9	4,4	141	148
Gelatina alba						
A 1	1000	3,8	5,9	0,5	14	20
	2000	1,2	1,6	2,8	26	26
	3000	0,6	1,0	3,7	60	68
B 1	1000	4,2	6,6	1,6	13	3
	2000	1,3	2,1	3,6	83	7
	3000	1,0	1,6	4,5	100	9
Gelatina alba						
A 2	1000	2,8	3,9	0,6	160	160
	2000	1,6	2,4	1,5	200	220
	3000	1,4	2,1	2,4	210	230
B 2	1000	6,4	11,2	0,5	160	160
	2000	4,8	6,8	1,5	110	180
	3000	1,3	1,9	2,0	120	190

Tab. 2: Physikalische Daten der Leertabletten

Die Tabletten wurden ohne Bindemittelzusatz hergestellt

Rezeptur	Preßdr. [kg/cm ²]	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall		
		10 Min. [%]	20 Min.		H ₂ O [sec]	HCl	
Pulverpressung	A	1000	31,0	55,1	0,5	36	31
		2000	2,4	7,1	1,0	40	40
		3000	1,2	2,1	2,3	50	48
	B	1000	26,8	56,2	0,5	28	25
		2000	2,2	3,6	2,3	41	37
		3000	0,9	1,5	2,9	55	51
	Aqua demineralis.						
	A	1000	29,5	49,4	0,5	30	26
		2000	2,7	4,5	1,3	32	31
3000		1,5	2,4	2,5	32	40	
B	1000	26,8	49,5	0,5	20	21	
	2000	3,1	4,0	1,1	32	36	
	3000	2,3	3,3	2,4	54	59	

3.1.

Auswahl der Binder für die Wirkstofftabletten

Nach den Ergebnissen der Untersuchung an den Leertabletten und nach Forderungen von Literatur und Arzneibüchern werden die Bedingungen zur Auswahl der Binder für die Wirkstofftabletten folgendermaßen festgelegt:

Der Abrieb soll bei einer Versuchsdauer von 20 Minuten nicht über 1,5 % des Tablettengewichtes liegen, die Druckfestigkeit den Wert von 3,0 kg nicht unterschreiten, und die Zerfallszeit in Wasser soll kürzer als 300 Sekunden sein.

In den folgenden Ausführungen wird kurz erläutert, nach welchen Gesichtspunkten die drei Forderungen festgelegt wurden.

Die Pharmakop. Hung. VI ist eine der wenigen Pharmakopöen, die eine klare Forderung an die Abriebfestigkeit stellen. Sie soll während fünf Minuten nicht mehr als drei Prozent betragen und wird in der gleichen Weise bestimmt wie in dieser Arbeit.

Die bei den Leertabletten ermittelten Abriebwerte liegen bei Tabletten mit guten Druckfestigkeiten zwischen 0,5 und 2,5 %. Die Prüfzeit beträgt 20 Minuten. Die Forderung, bei den wirkstoffhaltigen Tabletten nur solche Binder einzusetzen, die während dieser langen Versuchsdauer einen Abrieb unter 1,5 % haben, ist aus den Leerversuchen gerechtfertigt. Im Vergleich zu den Angaben der Pharmakop. Hung. ist das ein sehr guter Wert, zumal die Tabletten mit einem biplanen Stempelpaar gepreßt wurden. Nach Selmeczi und Lenart (32) und Seth und Münzel (33) haben biplane Tabletten höhere Abriebwerte als runde oder mit Faszette hergestellte Tabletten.

Wie Selmeczi und Kedvessy (34) bei ihren Untersuchungen an Trockenbindern feststellten, kann ein Binder die mechanische Festigkeit eines Preßlings nur dann verbessern, wenn er die Gesamtheit der inneren Phase stärker bindet, als es ohne ihn der Fall ist.

Für die Herstellung der Wirkstofftabletten werden deshalb nur solche Binder ausgewählt, deren Druckfestigkeiten in den Leertabletten über denen der binderfreien Tabletten liegen.

Selmeczi und Pelle (35) verlangten bei dem verwendeten Stempeldurchmesser von 10 mm eine Druckfestigkeit von 2,4 bis 3,0 kg, da bei kleineren Werten schon organoleptisch die ungenügende Festigkeit der Preßlinge erkannt werden kann. Diese Forderung und die Tatsache, daß ohne Bindemittel hergestellte Leertabletten in beiden Rezepturen Druckfestigkeiten um 2,4 kg erreichen, führen zu der verlangten Mindestdruckfestigkeit von 3,0 kg für die Auswahl der Binder zur Herstellung von Wirkstofftabletten.

Der Tablettenzerfall soll gewährleisten, daß die Wirksubstanzen freigegeben und im Gastrointestinaltrakt absorbiert werden können. Die von den Pharmakopöen geforderten Zerfallszeiten liegen zwischen 10 und 30 Minuten. Einzelne Autoren stellen dagegen wesentlich schärfere Anforderungen an die Zerfallszeit:

Awe und Steppke (36) stellten die Forderung auf, daß Tabletten unter einer Minute zerfallen sollen. Selmeczi und Pelle (37) verlangen von zeitgemäßen Vorschriften Zerfallszeiten von ein bis zwei Minuten und Ritschel (38) begrenzt die Zerfallszeit für in Wasser einzunehmende Tabletten auf fünf Minuten.

Aus den Leerversuchen geht hervor, daß bei ausreichenden Druckfestigkeiten Zerfallszeiten bis zu drei Minuten als gut zu bezeichnen sind. Ein Vergleich der für die vorliegenden Untersuchungen geltenden Mindestzerfallszeiten mit den Forderungen der oben angeführten Autoren und der Zerfallsanforderung von 15 Minuten im DAB 7 zeigt, daß die gewählte Forderung als streng gelten kann.

Die Zerfallszeiten mit gleichen Bindern hergestellter Tabletten differieren innerhalb der beiden Testflüssigkeiten erheblich.

Allen untersuchten Bindern aber ist gemeinsam, daß die mit ihnen hergestellten Tabletten in Wasser von 37°C kürzere Zerfallszeiten als in 0,1 n Salzsäure aufweisen. Bei den kombinierten Untersuchungen von Wirkstofffreigabe und Zerfallszeit an wirkstoffhaltigen Tabletten im zweiten Teil der Arbeit werden einige Male

Zerfallszeiten von 7 bis 8 Minuten gemessen. Diese Zerfallszeiten gelten für 0,1 n Salzsäure als Testflüssigkeit. Zusätzliche Untersuchungen in Wasser haben gezeigt, daß auch diese Tabletten unter drei Minuten zerfallen und die gestellte Mindestforderung erfüllen.

Tab. 3: Physikalische Eigenschaften der zur Binderauswahl herangezogenen Leertabletten
(Preßdruck 3000 kg/cm²)

	Abrieb		Druckfest. [kg]	Zerfall	
	10 Min. [%]	20 Min. [%]		H ₂ O [sec]	HCl
Rezeptur A					
Gelatina alba	0,6	1,0	3,7	60	68
Klucel GF	0,5	0,8	3,7	92	134
Gummi arabicum	0,5	0,8	3,7	103	150
Amylum Maydis	0,9	1,3	3,1	15	15
Kollidon 25	0,7	1,1	5,8	120	125
Natrosol 250 LR	1,0	1,5	3,6	92	362
Cellulose Gum 7LI	1,0	1,6	4,3	160	240
Aqua demineralisata	1,5	2,4	2,5	32	40
Pulverpressung	1,2	2,1	2,3	50	48
Rezeptur B					
Gelatina alba	1,0	1,6	4,5	18	9
Kollidon 25	0,8	1,4	4,5	110	128
Gummi arabicum	0,6	0,9	4,4	141	148
Cellulose Gum 7LI	0,9	1,4	4,2	212	318
Amylum Maydis	1,5	2,3	2,8	37	37
Pulverpressung	0,9	1,5	2,9	55	52
Aqua demineralisata	2,3	3,3	2,4	54	59
Natrosol 250 LR	1,4	2,2	2,0	105	315
Klucel GF	1,8	2,9	1,3	152	162

Die physikalischen Eigenschaften aller nach dem beschriebenen Modus ausgewählten Tabletten zeigt Tabelle 3. Zur Auswahl werden die mit 3000 kg/cm² Druck gepreßten Tabletten herangezogen, da erst in dieser Preßdruckstufe die Tabletten optimale mechanische Festigkeit erreichen.

3.2.

Diskussion der Leerversuche

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß viele Binder die an die Leertabletten gestellten Mindestforderungen nicht erfüllen. Diese Binder finden für die Wirkstofftabletten keine Berücksichtigung. Tabelle 3 zeigt, daß sich mit den ausgewählten Bindern nicht gleich gute Tabletten in beiden Rezepturen herstellen lassen. Die in dieser Tabelle unter Cellulose Gum 7LI in Rezeptur B stehenden Binder erreichen nicht die festgelegten Werte und finden deshalb für die Rezeptur B der Wirkstofftabletten keine Berücksichtigung. In Rezeptur A sind die mechanischen Eigenschaften und die Zerfallszeiten bei allen aufgeführten Bindern ausreichend. Deshalb werden alle in der Tabelle 3 aufgeführten Binder bei den Wirkstofftabletten in der A-Rezeptur eingesetzt.

Die nur mit Aqua demineralisata granulierten Tabletten sollen den Einfluß des Granulierens auf die Wirkstofffreigabe zeigen. Die Ergebnisse werden dann denen der binderhaltigen und auch den binderfreien und nicht granulierten Tabletten der Pulverpressung gegenübergestellt.

3.3.

Einstufung der Binder nach den Leerversuchen

Vergleicht man die in Tabelle 3 nach den physikalischen Eigenschaften der Tabletten aufgeführten Reihenfolgen der Binder, so unterscheiden sie sich in beiden Rezepturen auffällig. Das ist auf die unterschiedliche Klebkraft der Binder in beiden Rezepturen zurückzuführen.

Unter Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften der mit dem gleichen Binder hergestellten Tabletten in beiden Rezepturen kommt es zu folgender Einstufung der Binder nach den Leerversuchen:

Gelatina alba
Kollidon 25
Gummi arabicum
Cellulose Gum 7LI
Amylum Maydis
Klucel GF
Natrosol 250 LR
Pulverpressung
Aqua demineralisata

3.4.

Varianzanalyse*

Die Varianzanalyse wird mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluß von Formulierung und Herstellung auf die Tabletteneigenschaften, wie Abrieb, Druckfestigkeit und Zerfallszeit zu untersuchen. Mit Hilfe dieser Analyse soll festgestellt werden, welche Parameter durch Formulierung und Herstellung signifikant beeinflusst werden, um sie für die Untersuchung an den Wirkstofftabletten einzusetzen.

Die Analyse wird mit den Zellulosen und Pyrrolidonen aller Polymerisationsgrade durchgeführt und hat folgendes Ergebnis:

Tab. 4 Ergebnisse der Varianzanalyse					
Faktoren der Formul. u. Herst.	Errechnete F-Werte			Tabellenwerte	
	Abrieb	Druckf.	Zerfall	F 0,05	F 0,01
Bindertyp	1,78	268,6	702,9	3,63	6,23
Rezeptur	12,59	131,9	79,2	4,49	8,53
Konzentration	4,74	286,7	132,4	4,49	8,53
Preßdruck	70,40	1248,9	18,4	3,63	6,23
Polymeris.grad	1,39	28,4	693,7	2,74	4,20

Aus der Varianzanalyse geht hervor, daß die Druckfestigkeit und der Zerfall der Tabletten mit 99%iger Sicherheit durch alle Faktoren der Formulierung und Herstellung beeinflusst werden.

Der Abrieb wird mit Sicherheit nur durch den Preßdruck beeinflusst.

An den Wirkstofftabletten werden von den physikalischen Eigenschaften nur die Druckfestigkeit und der Zerfall untersucht.

* Die Varianzanalyse wurde von Herrn Dr. E. Hartmann, Zentralbereich Physikochemie und Informatik der Schering AG, ausgeführt.

1.**Allgemeine Betrachtungen**

Die Wirkstofftabletten enthalten 1 mg mikronisiertes Fluocortolontrimethylazetat* bei einem Tablettengewicht von 275 mg. Die bisher untersuchten Parameter für die physikalischen Eigenschaften charakterisieren die Tabletten als Ganzes. Sie beantworten aber nicht die Frage, wie sich einzelne Bestandteile der Tablette, zum Beispiel das Fluocortolontrimethylazetat oder die verschiedenen Binder, während des Tablettivorganges verändern.

Um das Verhalten einzelner Substanzen zu analysieren, können verschiedene Wege beschritten werden:

Änderungen der Topographie und Morphologie einzelner Substanzen innerhalb eines Preßlings können mikrofotografisch oder elektronenmikroskopisch erkannt werden (39). Dabei auftretende Modifikationsänderungen können durch die Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden, und chemische Umsetzungen sind analytisch nachzuweisen.

Morphologie und Modifikationsänderungen beeinflussen oft die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Substanzen, zu deren Charakterisierung die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit herangezogen werden können. Das mikronisierte Fluocortolontrimethylazetat liegt in einem Gemisch mit den Tablettierhilfsstoffen vor. Bei den Untersuchungen wird das Verhältnis der Füllstoffe und das Bindemittel variiert. In einem In-vitro-Modell wird der Einfluß dieser Größen auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes gemessen.

Da es sich bei diesen Untersuchungen um die Freisetzung des Wirkstoffes aus einem Feststoffgemisch handelt, ist es unzutreffend, von Auflösungsgeschwindigkeit zu sprechen. In den folgenden Untersuchungen wird deshalb stets von Wirkstofffreigabe die Rede sein.

1.1.**Einführung zusätzlicher Parameter zur Beurteilung der Wirkstofftabletten****1.1.1.****In-vitro-Freigabe des Wirkstoffes aus Tabletten****1.1.1.1.****Mechanismen der Auflösungsgeschwindigkeit**

Im festen Aggregatzustand, wie ihn Kristalle darstellen, sind die Moleküle fixiert, während sie gelöst in einer Flüssigkeit durch die Brown'sche Molekularbewegung unabhängig voneinander ihre Plätze wechseln können. Der Übergang vom festen zum gelösten Zustand erfolgt über eine Grenzschicht (40-44).

* 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetox-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3, 20-dion

Die beweglicheren Lösungsmittelmoleküle benetzen die Kristalloberflächen und dringen in die Poren ein. Die Kristalle werden bis zur Sättigungskonzentration C_s mit Lösungsmittel infiltriert (Infiltrationsschicht). Tritt weiter Lösungsmittel zu, so wird der Kristallverband aufgelockert. Es bilden sich zwei Phasen aus. Die eine besteht aus lösungsmittelgesättigtem Feststoff, die andere aus gesättigtem Lösungsmittel (Entmischungsschicht). Diese Auflösungsstufe kann als heterogene Grenzflächenreaktion bezeichnet werden. Zum Lösungsmittel hin wird diese Zone durch eine Fläche aus gesättigter Lösung (C_s) begrenzt. Der Transport der Moleküle von der Sättigungs- zur Endkonzentration erfolgt entsprechend den Fick'schen Diffusionsgesetzen (Diffusionsschicht). Die Auflockerung der Moleküle des Kristallverbandes, die Grenzflächenreaktion, kann durch folgende Reaktion beschrieben werden (44):

$$-\frac{dm}{dt} = k \cdot O \cdot (C_s - C) \quad (1)$$

$-\frac{dm}{dt}$ = Wirkstoffmenge, die in der Zeiteinheit in Lösung geht

k = Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (cm/min)

O = Oberfläche des Wirkstoffes (cm²)

C_s = Sättigungskonzentration (g/cm³)

C = Konzentration des gelösten Stoffes (g/cm³)

Die Diffusion durch die Diffusionsschicht wird durch die folgende Gleichung beschrieben (41,44,46):

$$-\frac{dm}{dt} = \frac{D}{h} \cdot O \cdot (C_s - C) \quad (2)$$

D = Diffusionskoeffizient (cm²/min)

h = Diffusionsschichtdicke (cm)

Die Zeit, die eine bestimmte Substanzmenge (dm) von der Benetzung bis zur vollständigen Auflösung benötigt, setzt sich aus den Zeiten der einzelnen Teilprozesse zusammen.

Die Zeit für die Abtrennung der Oberflächenmoleküle vom Kristallverband ergibt sich aus Gleichung (1):

$$dt_1 = - \frac{dm}{k \cdot O \cdot (C_s - C)} \quad (3)$$

Die Diffusionszeit errechnet sich aus Gleichung (2):

$$dt_2 = - \frac{h \cdot dm}{D \cdot O \cdot (C_s - C)} \quad (4)$$

Addition der Gln. (3) und (4) ergibt die allgemeine Gleichung für die Auflösungsgeschwindigkeit.

$$-\frac{dm}{dt} = \frac{k \cdot D}{D + k \cdot h} \cdot O \cdot (C_s - C) \quad (5)$$

oder

$$-\frac{dm}{dt} = K \cdot O \cdot (C_s - C)$$

wobei $dt = dt_1 + dt_2$ ist und K die Auflösungsgeschwindigkeitskonstante mit der Dimension (cm/min) darstellt.

K drückt die sich in der Zeiteinheit auflösende Schichtdicke des Kristalls aus und kann als Maßzahl für die Auflösungsgeschwindigkeit genommen werden.

Die beschriebene Ableitung hat, streng genommen, nur für die Auflösungsgeschwindigkeit von reinen Stoffen Gültigkeit, denn es muß eine Reihe von Parametern, wie Temperatur (28-31), Rührgeschwindigkeit (45-48) und Viskosität (49,50) des Lösungsmittels konstant gehalten werden. Da aber in dieser Arbeit die Freigabegeschwindigkeit eines Wirkstoffes einheitlicher Partikelgröße aus verschiedenen Präparationen untersucht werden soll, können die äußeren Bedingungen, wie Flüssigkeitsmenge, Rührgeschwindigkeit und Temperatur nur apparativ konstant gehalten werden. Die Verhältnisse im Testgefäß werden sich von Binder zu Binder folgendermaßen ändern:

Die Tablette muß über die Sekundärteilchen in die Primärteilchen zerfallen, damit der eigentliche Auflösungsprozeß nach den oben beschriebenen Gesetzen verlaufen kann. Dazu muß sich der Binder in der Testflüssigkeit lösen. Da sich der Lösungsprozeß des Binders in der Testflüssigkeit mit dem Lösungsprozeß der Wirksubstanz überschneidet, ist das quantitative Angebot an Wirkstoff von Binder zu Binder unterschiedlich. Aber auch die Viskosität der Untersuchungsflüssigkeit verändert sich während des Auflösungsprozesses binderabhängig verschieden stark. Das wiederum beeinflußt die Viskosität der Diffusionszone und auch die Durchmischungsrate im Untersuchungsgefäß.

Die gleichmäßige Bewegung des Zerfallstesters täuscht eine gleichmäßige Bewegung der Testflüssigkeit und eine gute Durchmischungsrate vor. Als wesentlicher Faktor kommt hinzu, daß die Löslichkeit des Wirkstoffes durch den Binder verändert werden kann.

Die Zeit, die zum Lösen des Wirkstoffes benötigt wird, hängt nicht mehr allein von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ab, sie wird durch den benutzten Binder mitbestimmt.

Daher lassen sich die Parameter zur Ermittlung des K-Wertes nicht konstant halten, und der K-Wert kann nicht als Maßzahl zur Charakterisierung der Wirkstofffreigabe bei diesen Untersuchungen benutzt werden.

1.1.1.2.

Auswertung der Wirkstofffreigabe

Das Volumen der Testflüssigkeit beträgt für alle Untersuchungen konstant 2,23 l 0,1 n Salzsäure. Die zur Untersuchung eingesetzten 5 mg Fluocortolontrimethylazetat können sich bei einer Löslichkeit von 2,24 mg/l darin lösen. In welchem Umfang das geschieht, hängt von der Versuchsdurchführung und der Formulierung ab. Da die Durchführung der Versuche nicht geändert wird, kann man aus der gelösten Wirkstoffmenge den Einfluß der Formulierung erkennen. Durch Auftragen der in Lösung gegangenen Wirkstoffmenge in Prozent gegen die benötigte Zeit (51) erhält man Freigabekurven, wie sie die Abbildungen 15 bis 28 zeigen.

In der Literatur wird immer wieder versucht, den komplexen Vorgang der Lösungsgeschwindigkeit mit einem Punkt dieser Freigabekurven zu charakterisieren. Mitchell und Saville (52) benutzen dazu den t_{50} -Wert, also die Zeit, in der sich 50 % des Wirkstoffes gelöst haben. Die U.S.P.XVIII und die N.F.XIII dagegen vergleichen, je nachdem wie schnell sich die Substanz löst, die Lösungszeiten für 25, 50, 60, 66 oder 90 % des Wirkstoffes (53, 54).

Zwar gibt nur eine vollständige Kurve die Wirkstofffreigabe anschaulich wieder, doch ist sie für statistische Auswertungen ungeeignet. Vergleichbar allein sind Zahlenwerte. Für die Wirkstofffreigabe erhält man sie, indem mindestens zwei markante Punkt der Freigabekurven herangezogen werden. Aus folgenden Gründen bieten sich für die vorliegenden Untersuchungen der 50 %- und der 20-Minuten-Wert an:

In fast allen Fällen werden Freigaben von 50 % des Wirkstoffes bis zur Hälfte der Untersuchungszeit erreicht. Der t_{50} -Wert zeigt die charakteristischen Unterschiede in der Anfangsfreigabe des Wirkstoffes, während der 20-Minuten-Wert eine Aussage über die Freigabe während der gesamten Versuchsdauer macht.

Mit dieser Auswertmethode wird es möglich, sowohl den Einfluß von Parametern, wie Preßdruck und Zerfallszeit, auf die Auflösungsgeschwindigkeit zu untersuchen, als auch den Einfluß von Faktoren der Formulierung und Herstellung auf die Gesamtfreigabe.

1.1.2.

Messung der Luftdurchlässigkeit

Bei den Untersuchungen an Leertabletten hat sich gezeigt, daß die bisher verwendeten Parameter Steghöhe, Abrieb, Druckfestigkeit und Zerfall zur genauen Charakterisierung von Tabletten nicht ausreichen.

Bei Kollidon 25 in der Rezeptur B2 verändern sich die Eigenschaften der Tabletten nicht mehr, obwohl der Preßdruck von 2000 auf 3000 kg/cm² erhöht wird. Um die Tabletten unterscheiden zu können, wird versucht, bestehende Unterschiede in der Tablettextur meßtechnisch zu erfassen.

Die Textur der Tablette zeigt eine Anhäufung fester Partikel, die von Hohlräumen durchsetzt sind. Es liegt ein disperses System vor. Die Summe aller Wirk- und Hilfsstoffpartikel bildet, da diese untereinander verbunden sind, das Dispersionsmittel. Die Außenluft ist die disperse Phase.

Die mengenmäßige Zusammensetzung von Feststoff und in ihm enthaltener Luft wird als Porosität bezeichnet. Reich (55) und Higuchi (56) bestimmen die Porosität mit Hilfe der Quecksilberporosimetrie. Die Methode beruht auf dem Eindringen von Quecksilber als nicht benetzende Flüssigkeit in Poren entsprechenden Größe bei wechselnden Drucken.

Die Untersuchungen von Reich haben gezeigt, daß das Porenvolumen eines unter verschiedenem Druck stehenden Preßlings eine Funktion des Porenradius ist. Mit zunehmendem Preßdruck wird der häufigste Porenradius kleiner und die Porengrößenverteilung enger. Ein Teil der Poren kommuniziert. Er ist in erster Linie für die Luftdurchlässigkeit eines Preßlings verantwortlich. Wenn bei Erhöhen des Preßdrucks der häufigste Porenradius kleiner wird, so bedeutet das eine Abnahme

der Porosität. Mit Abnahme des Durchmessers der kommunizierenden Poren wiederum wird die Luftdurchlässigkeit abnehmen. Aus der Luftdurchlässigkeit kann daher auf die Porosität eines Preßlings geschlossen werden. Nogami et al. (57) haben mit Hilfe der Luftpermeation den mittleren Porendurchmesser von Tabletten bestimmt und mit der Eindringrate von Flüssigkeiten korreliert. Sie hatten dazu die Tabletten um den Steg in Paraffin eingegossen, um sie abzudichten. Dabei mußten sie eine der Tablettendichte entsprechende unterschiedliche Eindringtiefe des Paraffins in den Preßling und, damit verbunden, eine unkontrollierbare Veränderung der Tablettentextur in Kauf nehmen.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein Gerät konstruiert, das die Tablette während der Messung in ihrer Textur nicht verändert. Die Reproduzierbarkeit der Meßwerte ist sehr gut und liegt im ungünstigsten Falle bei $\pm 3\%$.

Mit 4000 kg/cm^2 wird eine weitere Preßdruckstufe eingeführt, um die Abhängigkeit der Luftdurchlässigkeit und der Wirkstofffreigabe über einen weiten Druckbereich zu erfassen und damit eine größere Aussagekraft zu erreichen.

2. Experimenteller Teil

2.1. Herstellung der Wirkstofftabletten

2.1.1. Der Wirkstoff:

Fluocortolontrimethylazetat, mikronisiert
(6 α -Fluor-11- β -hydroxy-21-trimethylacetox-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3, 20-dion)

Mittlerer Teilchendurchmesser $x_{50} = 3,2 \mu\text{m}$,
mit der logarithmischen Normalverteilung approximiert nach den Meßwerten des Coulter Counter.

Streuungsparameter $e = 2,8$ ($e = x_{84} / x_{50}$)

Oberfläche nach Blaine: $4,3 \text{ m}^2/\text{g}$

Oberfläche nach BET: $13,2 \text{ m}^2/\text{g}$

Löslichkeit: $2,24 \text{ mg/l}$

Die Löslichkeit wird mit der ungranulierten inneren Phase der Pulverpressung in 0,1 n Salzsäure bei 37°C bestimmt.

2.1.2. Herstellungsgang für Granulate und Tabletten

Mikronisiertes Fluocortolontrimethylazetat und Hilfsstoffe sind unterschiedlich in ihrer Teilchengröße. Nach Tawashi und Speiser (58) kann dieser Unterschied entscheidend für die Verteilung des Wirkstoffes in der Preßmasse sein. Das Mikronisieren bringt es außerdem mit sich, daß durch die Vergrößerung der Oberfläche die Aerophilie und die elektrostatische Aufladung stark zunehmen. Mikronisate lassen sich deshalb oft nicht einwandfrei mit Hilfsstoffen mischen, auch wenn Geräte mit guten Mischeigenschaften verwendet werden (59).

Aus diesem Grunde wird das mikronisierte Fluocortolontrimethylazetat mit 154 g Milchezucker portionsweise in einem Mörser angerieben und mit dem restlichen Milchezucker und der Maisstärke durch ein $0,3 \text{ mm}$ Sieb geschlagen.

Zur Herstellung der Granulate und der Tabletten wird, wie bei den Leertabletten beschrieben, weiterverfahren.

2.2.

Normierung der Granulate

Die Untersuchung der physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffgranulate ergibt, daß die gefundenen Werte in den bei den Leertabletten angegebenen Grenzen liegen.

2.3.

Prüfung der Wirkstofftabletten

Als Parameter für die physikalischen Eigenschaften der Wirkstofftabletten werden Druckfestigkeit und Zerfallszeit herangezogen. Steghöhe und Luftdurchlässigkeit dagegen sollen Unterschiede in der Tablettentextur verdeutlichen, und die In-vitro-Bestimmung der gelösten Wirkstoffmenge zeigt den Einfluß von Rezeptur und Herstellung auf das Lösungsverhalten einer Komponente des Feststoffgemisches.

2.3.1.

Bestimmung der Luftdurchlässigkeit

2.3.1.1.

Versuchsanordnung (s. Abb. 1)

Das Gerät zur Messung der Luftdurchlässigkeit kann in drei Teile zerlegt werden:

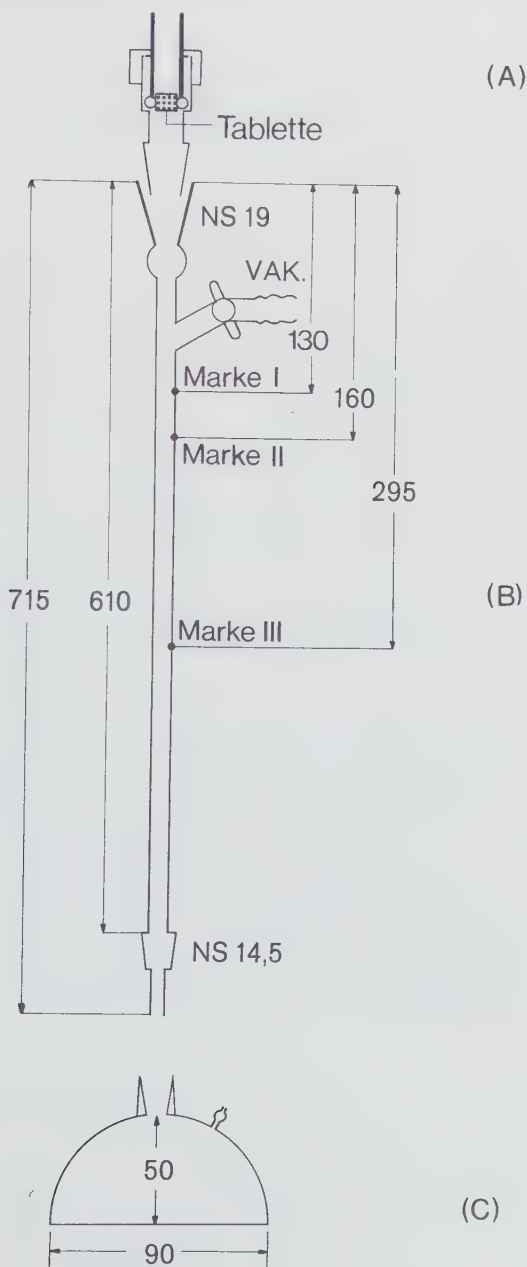
- (A) Die Meßzelle,
- (B) das Meßrohr und
- (C) das Vorratsgefäß.

(A) Die Meßzelle besteht aus einer Kammer zur Aufnahme der Tablette. Diese ist in einen Rundschnurring (R 10-2,5) aus Gummi eingelegt. Beim Anziehen der Überwurfmutter drückt ein Stahlrohr stempelartig auf den Rundschnurring, der die Tablette gegen den Steg und die Kammerwand vollkommen abdichtet.

(B) Das Meßrohr ist ein 715 mm langes Glasrohr mit 10 mm lichter Weite. Es hat drei Marken und eine seitliche, mit einem Hahn versehene Öffnung zum Anlegen eines Vakuums. Am oberen Ende befindet sich ein Schliff (NS 19) zum Aufsetzen der Meßzelle. Mit dem Schliff (NS 14,5) am unteren Teil des Meßrohres kann es fest mit dem Vorratsgefäß verbunden werden.

(C) Das Vorratsgefäß ist ebenfalls aus Glas und enthält 1,5 kg durch Destillation gereinigtes Quecksilber.

Versuchsanordnung zum Messen der Luftdurchlässigkeit



Die Tablette wird in die Meßzelle eingespannt und diese dem Meßrohr aufgesetzt. Der untere Teil des Meßrohres ragt in das Quecksilber im Vorratsgefäß. Durch Anlegen eines Vakuums wird Quecksilber in dem Meßrohr bis zur Marke I aufgezogen.

Nach Schließen des Hahnes wird die Zeit gemessen, welche die Quecksilbersäule zum Fallen zwischen den Marken II und III benötigt.

Die mit einer Stoppuhr gemessene Zeit in Sekunden ist der Meßwert. Da die Temperatur und die Luftfeuchte weitgehend konstant waren, beeinträchtigen sie die Messung nicht. Das Gerät wurde in den Werkstätten der Schering AG, Bln., gebaut.

2.3.2.

Bestimmung der Wirkstofffreigabe (s. Abb. 2)

Wie erwähnt, hat die Versuchsplanung zu dieser Arbeit ergeben, daß auch nach einer begrenzenden Auswahl der Binder durch Leerversuche die Anzahl der Versuche zur Wirkstofffreigabe sehr groß sein wird.

Die von Fuchs et al. (60) beschriebene Methode zur Messung der Wirkstofffreigabe wird deshalb so modifiziert, daß ein kontinuierliches Erfassen der freigesetzten Wirkstoffmenge möglich ist.

Der Versuchsaufbau wird dahingehend erweitert, daß die mittels G3-Fritten klar filtrierte Lösung von einer Schlauchpumpe durch eine Durchflußküvette und von dort zurück in das Auflösungsgefäß gepumpt wird.

Um ein Zerbersten der Küvette durch zu hohen Pumpendruck zu verhindern, wird die Küvette in den Nebenschluß bei gleichzeitigem Offenhalten des Hauptschlusses gelegt. Da der Druck im Nebenschluß deutlich niedriger ist als im Hauptschluß, durchfließt der gesamte Flüssigkeitsstrom die Küvette im Spektralphotometer. Der offene Hauptschluß wirkt dabei als Überdruckventil.

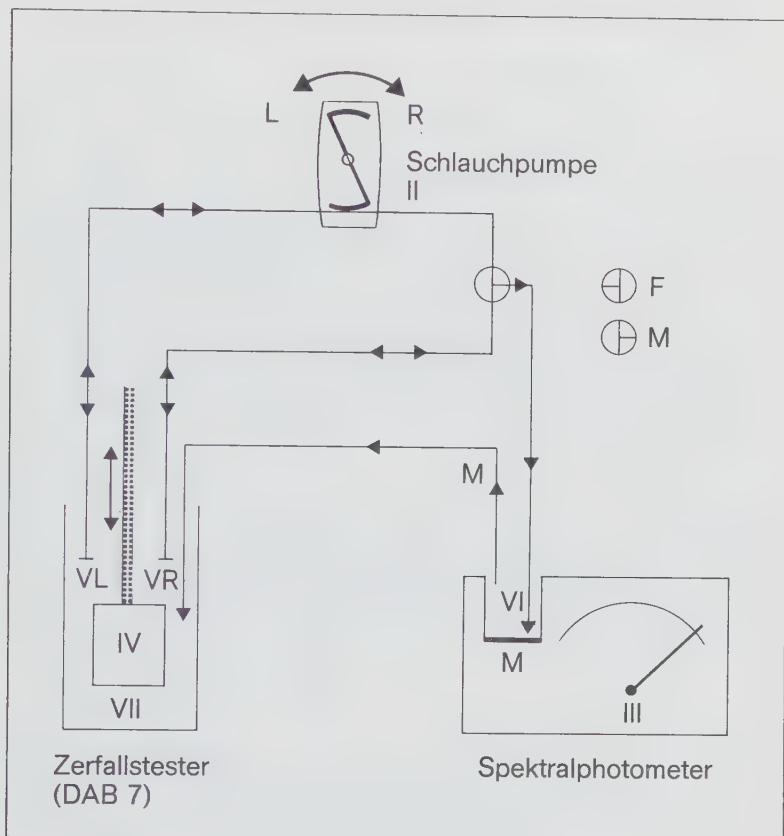
Fluocortolontrimethylazetat absorbiert im Ultraviolettbereich bei 246 nm und kann direkt gemessen werden. Die verwendeten Binder und Hilfsstoffe stören die Bestimmung nicht, da sie bei dieser Wellenlänge und in den verwendeten Konzentrationen keine Eigenabsorption zeigen.

Die Tabletten kleben, durch den verwendeten Binder bedingt, am Boden des 2,5 l Kolbens fest. Dadurch verzögert sich die Zerfallszeit der Tabletten und mit ihr die Freigabegeschwindigkeit erheblich. Die Ergebnisse sind daher apparativ beeinflusst und können nicht miteinander verglichen werden.

Bei der Untersuchung der Zerfallszeiten der Leertabletten im Erweka-Zerfallstester wird sowohl in Wasser als auch in 0,1 n Salzsäure niemals beobachtet, daß Tabletten durch Festkleben unterschiedliche Zerfallszeiten vortäuschen, sofern ohne die im DAB7, Ziffer 87, beschriebenen Scheiben gearbeitet wurde. Daher wird der Zerfallstester in die Apparatur zur Bestimmung der Wirkstofffreigabe eingebaut.

Das Körbchen des Zerfallstesters wird in einer Ausführung aus Kunststoff verwendet, da 0,1 n Salzsäure ein Metallkörbchen auflösen würde, was die Ergebnisse durch zusätzliche Absorption stark verfälschte.

Einzelne Granulatkörner, die sich während der Bestimmung am Boden des Becherglases absetzen, beeinflussen die Wirkstofffreigabe nicht (61). Entscheidend ist vielmehr, daß die abgesetzten Teilchen durch die genormte Bewegung gleichmäßig mit Flüssigkeit umströmt werden.

Versuchsaufbau zur Bestimmung
der Wirkstofffreigabe

Das mit 5 Tabletten beschickte Kunststoffkörnchen nach Ziffer 87, DAB7, wird über das um 8 cm verlängerte Antriebsgestänge des Erweka-Allzwecktesters Typ ZT2* mit 36 Hüben pro Minute in einem mit 2,24 l 0,1 n Salzsäure gefüllten Becherglas auf- und ab bewegt.

Dreiwegehahn, Stellung F:

Durch die Laufrichtung der Schlauchpumpe** in Richtung R wird die linke Fritte (VL) 20 Sekunden lang freigepumpt.

Dreiwegehahn, Stellung M:

Die mittels der linken Fritte klar filtrierte Lösung wird in entgegengesetzter Laufrichtung 20 Sekunden durch eine 4 cm Durchflußküvette aus Quarz*** gepumpt.

Nach weiteren 20 Sekunden wird die Extinktion mit einem Spektralphotometer Typ PMQ 2**** bestimmt, während in Stellung F die Fritte VL erneut freigepumpt wird. Mit dieser Zeitaufteilung für die Messung erhält man für jede Minute einen Meßwert.

Zur Bestimmung der Wirkstofffreigabe aus den Granulaten wird folgendermaßen verfahren:

Ein Glasröhrchen des Zerfallsgerätes wird oberhalb des Siebbodens lose mit einer Plasticscheibe verschlossen. In dieses Röhrchen wird das Granulat gefüllt und mit einer Scheibe beschwert. Während der ersten Hübe des Zerfallstesters wird das Granulat in die Testflüssigkeit geschwemmt. Die Wirkstofffreigabe wird dann, wie bei den Tabletten beschrieben, bestimmt.

2.4.

Herstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen*****

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen werden mit dem Rastermikroskop MK II***** gemacht. Dazu werden die Oberflächen der Tabletten im Vakuum mit Gold bedampft. Die Qualität der Aufnahmen wird durch Neigen der Objekte um 45° senkrecht zur Achse des Elektronenstrahles verbessert.

* Fa. Erweka Apparatebau, Heusenstamm

** Fa. W.A. Bachofen, Basel

*** Fa. Thermal Quarz-Schmelze, Wiesbaden-Biebrich

**** Fa. Zeiss, Wetzlar

***** Für die technische Ausführung danke ich Frau B. Brand und Herrn J. Hilmann

***** Cambridge Instrument Comp. Ltd., London

3.1. Interpretation der elektronenmikroskopischen Aufnahmen

Bei einigen Wirkstofftablets wird die gleiche Beobachtung gemacht wie bei den Leertablets:

Mit verschiedenem Preßdruck hergestellte Tablets der gleichen Formulierung können nicht voneinander unterschieden werden, da alle untersuchten Parameter gleich sind. Die verschiedenen Durchlaufzeiten dagegen beweisen, daß sich die Textur der Tablets geändert haben muß.

Mit Hilfe elektronenmikroskopischer Aufnahmen gelingt es, diese Veränderungen sichtbar zu machen. Abb. 3 - 6 zeigen die Oberflächen von Tablets, die unter Verwendung von Kollidon 25 als Binder in der A-Rezeptur unter steigendem Druck von 1000 bis 4000 kg/cm² gepreßt wurden. Sie demonstrieren das Verhalten von Milchsucker und Maisstärke in Abhängigkeit vom Preßdruck. Da diese Tablettierhilfsstoffe 97 % des Tablettengewichtes ausmachen, ist von ihnen der entscheidende Einfluß auf die Eigenschaften der Tablets zu erwarten. Nachfolgend werden diese Aufnahmen interpretiert, und es wird der Versuch unternommen zu klären, wie das unterschiedliche Verhalten der Tablettierhilfsstoffe jeden der untersuchten Parameter beeinflussen könnte.

Beim Tablettieren mit 1000 kg/cm² sind die Milchsuckerkristalle nur an der Oberfläche leicht verändert (Abb. 3). Ihre Kristallstruktur bleibt deutlich erkennbar erhalten. Die Maisstärke liegt lose gepackt zwischen den Milchsuckerkristallen. Die Oberfläche der Tablette wirkt stark zerklüftet und porenreich.

Durch den höheren Preßdruck von 2000 kg/cm² verlieren die Milchsuckerkristalle ihre ursprüngliche Gestalt. Die durch kaltes Fließen mit anschließender Rekristallisation entstandenen Flächen sind noch porös. Sie umschließen teilweise die Stärkekörner. Die Tablettenoberfläche wirkt gegenüber der ersten Aufnahme weniger zerklüftet. Die Packung der Stärke ist dichter geworden (Abb. 4).

Die durch kaltes Fließen entstandenen Milchsuckerflächen verdichten sich mit Steigerung des Preßdruckes auf 3000 kg/cm² weiter und gehen teilweise ineinander über (Abb. 5). Die Tablettenoberfläche ist gegenüber der vorigen Aufnahme ebener geworden und die Packung der Stärkekörner regelmäßiger.

Bei 4000 kg/cm² Preßdruck sind die Milchsuckerfelder so stark miteinander verschmolzen, daß sie durch Festkörperbrücken einen zusammenhängenden Kern bilden, in den die Stärkekörner einbezogen sind. Die Tablettenoberfläche ist beinahe profillos flach geworden. Deutlich sichtbar sind die durch Ausdehnung der elastischen Stärke nach Aufheben des Preßdruckes entstandenen Poren zwischen den Stärkekörnern (Abb. 6).

Wie aus den elektronenmikroskopischen Aufnahmen hervorgeht (Abb. 3-6), verhalten sich Milchsucker und Maisstärke während des Verpressens unterschiedlich. Die Milchsuckerkristalle brechen anfangs, und mit zunehmendem Preßdruck tritt kaltes Fließen auf. Die Stärke wird dagegen nicht destruktiv verändert, sondern nur zunehmend dichter gepackt (62, 63). Sie wird über eine maximale Packungsdichte hinaus nur elastisch verformt, während die Milchsuckerkristalle auch über diesen Zustand hinaus weiter verschmelzen. Das Volumen des Milchsuckers läßt sich also stärker verringern als das der Maisstärke.

Diese Eigenschaften der Tablettierhilfsstoffe bewirken die unterschiedlichen Steghöhen der Tablets beider Rezepturen.

Abb. 3 - 6: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen
 von Tablettenoberflächen
 Binder: Kollidon 25/Rezeptur A
 (580-fache Vergrößerung)



Abb.3: Preßdruck 100 kg/cm²



Abb.4: Preßdruck 2000 kg/cm²



Abb.5: Preßdruck 3000 kg/cm²



Abb.6: Preßdruck 4000 kg/cm²

Durch die zunehmende Verdichtung der Tabletten mit steigendem Preßdruck verringert sich das Volumen der kommunizierenden Poren (55). Wie Tab. 15 zeigt, nehmen davon abhängig die Durchlaufzeiten in beiden Rezepturen zu. Da die Durchlaufzeiten in erster Linie durch die dichter werdenden Milchzuckerfelder bestimmt werden, sind in der A-Rezeptur mit dem größeren Milchzuckeranteil die längeren Durchlaufzeiten zu erwarten.

Die gleichen Vorgänge, die beim Tablettieren dazu führen, daß die Durchlaufzeiten ansteigen, beeinflussen auch die Druckfestigkeit der Komprimata. Durch die fortschreitende Verfritung des Milchzuckers und die dichter werdende Packung der Maisstärke werden zunehmend neue Haftstellen in der Tablette geschaffen.

Durch den Binderzusatz werden ursprünglich vorhandene Haftstellen im Mehrstoffsystem durch Binderbrücken belegt. Sind die neu entstandenen Bindungen stärker als die ursprünglich vorhandenen, so wird die Druckfestigkeit verbessert, während sie bei schlechten Bindern unverändert bleibt oder schlechter wird.

Die Bindungen des Mehrstoffsystems lösen sich während des Zerfalls. Während Maisstärke nur quillt, können sich Milchzucker und das Fluocortolontrimethylazetat in der Testflüssigkeit lösen. Auf diese beiden Vorgänge beschränkt sich der Zerfall bei den binderfreien Tabletten. Da die Lösungsgeschwindigkeit des Milchzuckers in Wasser oder künstlichem Magensaft groß ist, zerfallen die binderfreien Tabletten sehr schnell. Der steigende Preßdruck wirkt sich bei diesen Formulierungen in einer Verlängerung der Zerfallszeit aus. Durch das Verschmelzen der Milchzuckerkrystalle nimmt die Gesamtoberfläche des Milchzuckers im Preßling ab. Damit verbunden ist eine längere Lösungszeit, die wiederum den Tablettenzerfall verzögert.

Bei den binderhaltigen Tabletten dagegen müssen sich die durch den Binder entstandenen Haftstellen lösen. Das geschieht je nach verwendeten Bindern verschieden schnell.

Die Zerfallszeit ist bei löslichen Bindern, wie Kollidon, direkt von der Lösungsgeschwindigkeit des Binders in der Testflüssigkeit abhängig. Quellende Binder, wie Gelatine und Stärkekleister, haben einen anderen Zerfallsmechanismus. Die Haftstellen zwischen den Tablettierhilfsstoffen werden gesprengt, während der Binder quillt. Das führt zu granulärem Zerfall. Durch den Quellvorgang werden die im trockenen Zustand der Tabletten starren Bindungen aufgelockert und die Wirk- und Hilfsstoffe diffundieren in die Testflüssigkeit oder werden ausgewaschen.

Die gleiche Rangfolge in beiden Rezepturen, wie sie Tab. 17 zeigt, beweist, daß bei den binderhaltigen Tabletten das Lösungs- bzw. Quellverhalten des Binders den Tablettenzerfall beeinflußt.

3.2.

Meßdaten von Granulaten und Tabletten der wirkstoffhaltigen Formulierungen

Nur die Zusammenstellung aller Meßdaten macht eine Beurteilung der Binder möglich. Die folgenden Tabellen zeigen die Meßdaten aller Granulate und Tabletten, nach Bindern und Rezepturen geordnet.

Tab. 5: Kollidon 25

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,74	2,53	2,48	2,48
Durchlaufzeit (sec)	-	7	63	133	199
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	3,0	4,0	4,0
Zerfall (sec)	-	78	101	128	133
t ₅₀ -Wert (sec)	165	159	132	138	141
20-Minuten-Wert (%)	65,6	66,4	70,7	70,9	70,7

Rezeptur B

Steghöhe (mm)	-	2,77	2,60	2,57	2,56
Durchlaufzeit (sec)	-	9	40	60	78
Druckfestigkeit (kg)	-	1,2	3,4	3,8	4,0
Zerfall (sec)	-	90	124	136	138
t ₅₀ -Wert (sec)	162	132	126	129	132
20-Minuten-Wert (%)	66,1	69,0	72,1	72,1	72,1

Tab. 6: Gelatina alba

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,75	2,56	2,52	2,48
Durchlaufzeit (sec)	-	7	45	94	130
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	2,5	3,3	4,0
Zerfall (sec)	-	54	97	150	165
t ₅₀ -Wert (sec)	204	192	192	208	243
20-Minuten-Wert (%)	82,5	81,9	82,2	83,3	81,8

Rezeptur B

Steghöhe (mm)	-	2,85	2,64	2,61	2,60
Durchlaufzeit (sec)	-	5	25	36	40
Druckfestigkeit (kg)	-	0,8	2,7	3,5	3,8
Zerfall (sec)	-	95	145	150	163
t ₅₀ -Wert (sec)	273	204	180	187	193
20-Minuten-Wert (%)	73,2	75,4	79,7	79,4	80,2

Tab. 7: Aqua demineralisata

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	–	2,65	2,52	2,45	2,45
Durchlaufzeit (sec)	–	2	53	102	160
Druckfestigkeit (kg)	–	0,5	0,5	1,4	2,0
Zerfall (sec)	–	27	37	43	54
t ₅₀ -Wert (sec)	561	498	360	243	231
20-Minuten-Wert (%)	55,2	57,4	61,9	63,0	63,0

Rezeptur B

Steghöhe (mm)	–	2,83	2,61	2,57	2,56
Durchlaufzeit (sec)	–	2	29	45	46
Druckfestigkeit (kg)	–	0,5	0,5	0,7	1,1
Zerfall (sec)	–	24	38	59	64
t ₅₀ -Wert (sec)	240	234	240	207	216
20-Minuten-Wert (%)	62,8	64,2	64,5	64,7	64,5

Tab. 8: Pulverpressung

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	–	2,74	2,53	2,46	2,45
Durchlaufzeit (sec)	–	2	43	96	140
Druckfestigkeit (kg)	–	0,5	0,7	1,6	2,3
Zerfall (sec)	–	27	40	58	67
t ₅₀ -Wert (sec)	>1200	>1200	960	660	720
20-Minuten-Wert (%)	46,4	45,6	52,9	54,3	54,0

Rezeptur B

Steghöhe (mm)	–	2,88	2,66	2,62	2,58
Durchlaufzeit (sec)	–	2	20	34	41
Druckfestigkeit (kg)	–	0,5	0,5	0,9	1,2
Zerfall (sec)	–	22	43	62	66
t ₅₀ -Wert (sec)	>1200	>1200	795	720	575
20-Minuten-Wert (%)	47,8	47,8	54,0	54,9	53,5

Tab. 9: Cellulose Gum 7 LI

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,80	2,57	2,53	2,51
Durchlaufzeit (sec)	-	4	28	52	68
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	2,3	2,4	2,4
Zerfall (sec)	-	418	419	370	371
t ₅₀ -Wert (sec)	630	582	410	440	440
20-Minuten-Wert (%)	57,7	59,1	62,2	62,2	62,2

Rezeptur B

Steghöhe (mm)	-	2,90	2,69	2,66	2,66
Durchlaufzeit (sec)	-	5	19	29	32
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	0,8	1,3	1,3
Zerfall (sec)	-	186	220	220	220
t ₅₀ -Wert (sec)	411	370	351	351	378
20-Minuten-Wert (%)	62,2	62,2	61,4	62,2	61,6

Tab. 10: Klucel GF

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,76	2,57	2,51	2,50
Durchlaufzeit (sec)	-	8	45	90	125
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	1,8	2,9	3,3
Zerfall (sec)	-	115	125	163	185
t ₅₀ -Wert (sec)	57	102	123	138	153
20-Minuten-Wert (%)	90,0	90,0	90,0	90,0	89,8

Tab. 11: Natrosol 250 LR

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,78	2,59	2,51	2,50
Durchlaufzeit (sec)	-	5	30	78	94
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	2,0	3,0	3,0
Zerfall (sec)	-	450	430	420	340
t ₅₀ -Wert (sec)	51	195	210	243	255
20-Minuten-Wert (%)	81,0	73,2	73,8	72,9	73,2

Tab. 12: Gummi arabicum

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,72	2,55	2,50	2,50
Durchlaufzeit (sec)	-	8	57	114	156
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	1,5	3,0	3,5
Zerfall (sec)	-	100	140	148	151
t ₅₀ -Wert (sec)	> 1200	640	438	408	420
20-Minuten-Wert (%)	48,4	52,9	54,9	54,9	54,3

Tab. 13: Amylum Maydis

Rezeptur A

	Granulat	Tabletten Preßdruck [kg/cm ²]			
		1000	2000	3000	4000
Steghöhe (mm)	-	2,75	2,56	2,51	2,50
Durchlaufzeit (sec)	-	2	43	87	111
Druckfestigkeit (kg)	-	0,5	1,5	2,4	2,5
Zerfall (sec)	-	10	18	27	36
t ₅₀ -Wert (sec)	> 1200	> 1200	> 1200	> 1200	> 1200
20-Minuten-Wert (%)	25,9	34,4	35,2	38,3	38,5

3.3.

Auswertung der Meßdaten

Die Meßdaten werden in drei Richtungen ausgewertet:

1. Die Abhängigkeiten zwischen den zur Charakterisierung der Tabletten herangezogenen Parametern und dem Preßdruck werden untersucht.
2. Den Beziehungen zwischen der neueingeführten Luftdurchlässigkeit und den übrigen Tabletteneigenschaften wird nachgegangen.
3. Aufgrund aller Meßdaten, Beziehungen und sonstigen, mit dem Binder in Zusammenhang stehenden Fragen, wird eine Rangfolge der verwendeten Substanzen nach ihrer Brauchbarkeit als Tablettenbinder aufgestellt und diese diskutiert.

Da es wegen der Übersichtlichkeit nicht möglich ist, die Abhängigkeiten für alle Binder graphisch darzustellen, werden nur die für ein bestimmtes Verhalten typischen Vertreter ausgewählt.

Das gilt für die Darstellung aller untersuchten Abhängigkeiten im folgenden Teil der Arbeit.

3.3.1.

Abhängigkeiten zwischen den zur Charakterisierung der Tabletten herangezogenen Parametern und dem Preßdruck

3.3.1.1.

Abhängigkeit der Steghöhe vom Preßdruck

Der Vergleich der Steghöhen aller Wirkstofftabletten in Tabelle 14 zeigt, daß durch den größeren Anteil der Stärke am Gesamtvolumen der Tablette die Steghöhen in der B-Rezeptur stets größer sind als in der A-Rezeptur. Die durch die Rezeptur festgelegte Größe der Steghöhe wird durch den Einfluß des Bindemittels überlagert. Das beweisen die unterschiedlichen Steghöhen innerhalb der Rezepturen in Tabelle 14. Sie schwanken bei einem Preßdruck von 3000 kg/cm^2 in der A-Rezeptur zwischen 2,45 und 2,53 mm, in der B-Rezeptur dagegen zwischen 2,57 und 2,66 mm, je nach untersuchter Formulierung.

Die Kollidon-Tabletten haben in beiden Rezepturen die kleinsten Steghöhen aller binderhaltigen Tabletten. Die besonders dünnflüssige Kollidonlösung verteilt sich sehr gleichmäßig in der Knetmasse und beeinflusst die Verdichtung der Tablette weniger als Binder, die schlecht verteilt und in hohem Polymerisationsgrad vorliegen. Verfolgt man die Änderung der Steghöhe innerhalb einer Preßdruckreihe, so ist allen Bindern die steile Abnahme der Steghöhe zwischen den Preßdrücken 1000 und 2000 kg/cm^2 gemeinsam. In diesem Bereich überschneiden sich ordnende und destruktive Vorgänge in der Tablette, wobei die ordnenden überwiegen.

Zwischen den Drücken 2000 und 4000 kg/cm^2 treten für die verschiedenen Binder vor allem folgende Kurvenverläufe auf (s. Abb. 7):

Bei der Pulverpressung (B) und bei Gelatina alba (A) nimmt die Steghöhe proportional zum aufgewendeten Preßdruck ab (Kurven 2 und 5). Die Tablette wird mit zunehmendem Preßdruck gleichmäßig weiter verdichtet.

Dagegen ist die Abnahme der Steghöhe bei den Tabletten mit Cellulose Gum 7 LI (A) und Kollidon (B) im Verhältnis zum Preßdruck nur noch gering, was die Kurven 3 und 4 zeigen. Sie nähert sich offensichtlich einer Grenzhöhe.

Diese Grenzhöhe wird bei Tabletten, die mit folgenden Bindern hergestellt wurden, bei einem Preßdruck von 3000 kg/cm^2 erreicht:

Cellulose Gum 7 LI (B), Kurve 1,

Kollidon 25 (A), Kurve 6,

Gummi arabicum (A) und Aqua demineralisata (A).

Durch höheren Preßdruck werden die Tabletten stärker komprimiert, dehnen sich aber anschließend bis zur Grenzhöhe wieder aus.

Tab. 14: Steghöhen der wirkstoffhaltigen Tabletten (mm)

Rezeptur A

	Preßdruck [kg/cm ²]			
	1000	2000	3000	4000
Aqua demineralisata	2,65	2,52	2,45	2,45
Pulverpressung	2,74	2,53	2,46	2,45
Kollidon 25	2,74	2,53	2,48	2,48
Gelatina alba	2,75	2,56	2,52	2,48
Gummi arabicum	2,72	2,55	2,50	2,50
Amylum Maydis	2,75	2,56	2,51	2,50
Kluwel GF	2,76	2,57	2,51	2,50
Natrosol 250 LR	2,78	2,59	2,51	2,50
Cellulose Gum 7LI	2,80	2,57	2,53	2,51

Rezeptur B

Aqua demineralisata	2,83	2,61	2,57	2,56
Kollidon 25	2,77	2,60	2,57	2,56
Pulverpressung	2,88	2,66	2,62	2,58
Gelatina alba	2,85	2,64	2,61	2,60
Cellulose Gum 7LI	2,90	2,69	2,66	2,66

Rangfolge innerhalb der Rezepturen

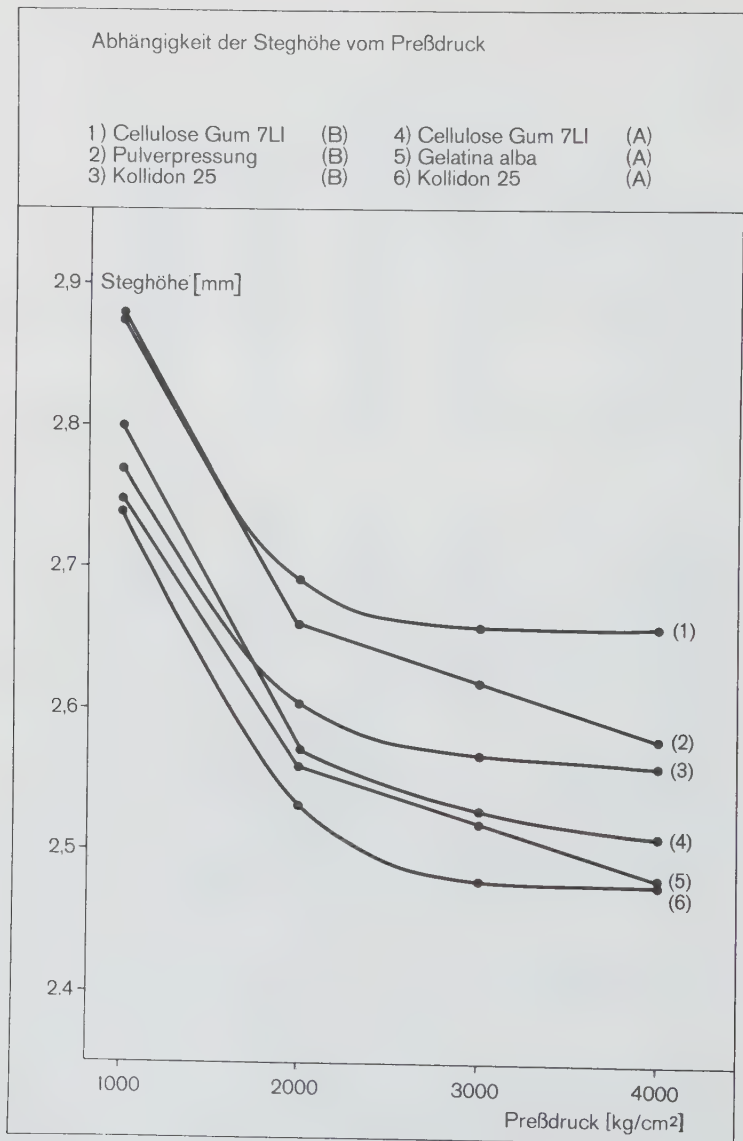
Rezeptur A

Aqua demineralisata
Pulverpressung
Kollidon 25
Gelatina alba
Cellulose Gum 7LI

Rezeptur B

Aqua demineralisata
Kollidon 25
Pulverpressung
Gelatina alba
Cellulose Gum 7LI

Abb. 7



Das spezifische Verhalten der Füllstoffe unter Druck hat zur Folge, daß sich die Steghöhen in beiden Rezepturen unterscheiden. Abhängig davon sind in der A-Rezeptur mit den geringeren Steghöhen die Durchlaufzeiten stets am längsten (vergl. in Abb. 8 die Kurven 5, 6, 7 mit 1, 2, 3).

Auch im Verlauf der Kurven zeigen sich Unterschiede:

Während in der A-Rezeptur die Durchlaufzeiten in Abhängigkeit vom Preßdruck linear zunehmen, ist diese Zunahme in der B-Rezeptur nicht linear und wird mit steigendem Preßdruck geringer. Die Elastizität des größeren Maisstärkeanteils absorbiert verstärkt Preßenergie, die für die Verdichtung verlorengeht.

Wie die Kurven in der Abbildung beweisen, gilt das gleichermaßen für binderfreie wie für binderhaltige Zubereitungen. Bei den binderfreien Formulierungen haben die mit demineralisiertem Wasser hergestellten Tabletten die gleichen Steghöhen wie die der Pulverpressung, aber längere Durchlaufzeiten (Kurve 2 und 3). Das liegt daran, daß der Milchzucker während des Granulierens angelöst wurde und das entstandene Krustengranulat bereits verschmolzenen Milchzucker enthält. Die größere Dichte bleibt dann über alle Preßdruckstufen erhalten.

Bei den klebstoffhaltigen Tabletten wird dem beschriebenen Verhalten der Einfluß des Bindemittels überlagert. Die maximalen Durchlaufzeiten schwanken für die verschiedenen Bindemittel zwischen 68 und 199 sec in der A-Rezeptur und zwischen 31 und 78 sec in der B-Rezeptur.

Tab. 15: Durchlaufzeiten aller wirkstoffhaltigen Tabletten (sec)

Rezeptur A

	Preßdruck [kg/cm ²]			
	1000	2000	3000	4000
Kollidon 25	7	63	133	199
Aqua demineralisata	2	53	102	160
Gummi arabicum	8	57	114	151
Pulverpressung	2	43	96	140
Gelatina alba	7	45	94	130
Klucel GF	8	48	90	125
Amylum Maydis	2	44	87	110
Natrosol 250 LR	5	30	78	94
Cellulose Gum 7LI	4	28	52	68

Rezeptur B

Kollidon 25	9	40	60	78
Aqua demineralisata	2	29	45	46
Pulverpressung	2	20	34	31
Gelatina alba	5	25	36	40
Cellulose Gum 7LI	5	19	29	31

Rangfolge innerhalb der Rezepturen

Rezeptur A

Kollidon 25
Aqua demineralisata
Pulverpressung
Gelatina alba
Cellulose Gum 7LI

Rezeptur B

Kollidon 25
Aqua demineralisata
Pulverpressung
Gelatina alba
Cellulose Gum 7LI

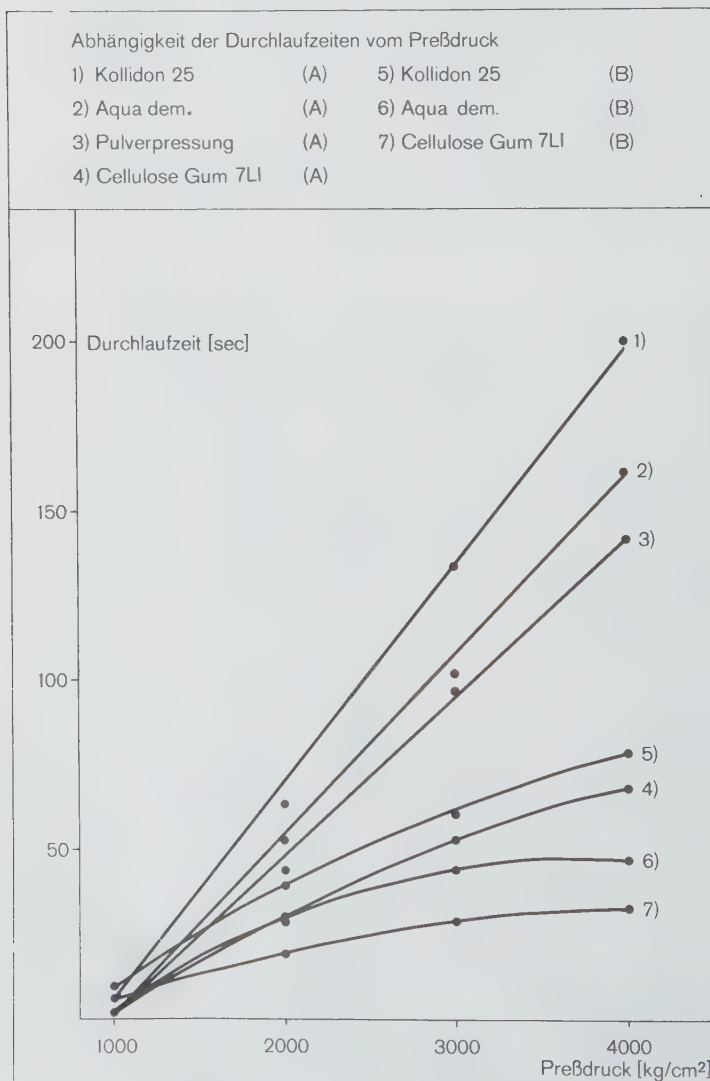
Auffällig hoch sind die Durchlaufzeiten der kollidonhaltigen Tabletten. Sie liegen in beiden Rezepturen über denen der binderfreien Tabletten, während alle anderen binderhaltigen Zubereitungen geringere Durchlaufzeiten als die binderfreien aufweisen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Strickland et al. (21). Sie stellten fest, daß die Porosität von Tabletten, die aus Granulaten hergestellt wurden, größer war als die aus Pulverpressungen.

Mit Ausnahme von Kollidon als Binder kann diese Aussage bestätigt werden.

Die in beiden Rezepturen gleiche Rangfolge beweist, daß die Binder die Durchlaufzeiten in beiden Rezepturen gleich stark beeinflussen.

Abb. 8



3.3.1.3.

Abhängigkeit der Druckfestigkeit vom Preßdruck

Das Granulat ist nur lose verdichtet mit wenigen Haftpunkten zwischen den Milchezucker- und Maisstärkepartikeln. Erst wenn der Preßdruck ausreicht, um möglichst viele Partikel der Preßmasse so eng zusammenzubringen, daß außer den Kleberbrücken alle übrigen Bindemechanismen, wie van-der-Waals'sche Kräfte, Schmelzhaftung und Feuchtigkeitsschichten, wirksam werden können, wird die Tablette wirklich hart.

Ein Vergleich der in Tabelle 7 zusammengefaßten Druckfestigkeiten zeigt, daß die binderfreien Preßmassen die Tabletten mit den kleinsten Druckfestigkeiten ergeben. Die Haftkräfte sind bei diesen Zubereitungen geringer als nach Zusatz eines Binders.

In welchem Maße die Binder die Druckfestigkeiten beeinflussen, zeigen die unterschiedlichen Werte in Tab. 7.

Ein Einfluß der Rezeptur macht sich in erster Linie bei den binderfreien Tabletten bemerkbar. Wie schon Eriksson (7) bei seinen Untersuchungen feststellte, sind die Druckfestigkeiten in Rezepturen mit kleinem Milchezuckeranteil gering. Um gute Druckfestigkeiten zu erreichen, muß der Binderanteil erhöht werden.

Für die mit Cellulose Gum 7LI als Binder hergestellten Tabletten reicht die Klebkraft in der B-Rezeptur für harte Tabletten nicht aus. Der Vergleich der Kurvenverläufe in Nr. 4, Abb. 9, zeigt, daß die B-Rezeptur nur etwa halb so große Druckfestigkeiten erreicht wie die A-Rezeptur.

Gelatina alba und Kollidon 25 dagegen sind Binder mit sehr guter Klebkraft. Deshalb erhält man in beiden Rezepturen Tabletten mit etwa gleichen Druckfestigkeiten (Abb. 9, Kurven 1 und 3).

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Druckfestigkeit über die Preßdruckreihe von 1000 bis 4000 kg/cm² zeigen die mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten folgendes Verhalten:

Im unteren Druckbereich nimmt die Druckfestigkeit stets zu, da im überwiegenden Teil der Formulierungen bei 1000 kg/cm² so geringe Druckfestigkeiten gemessen werden, daß die Tabletten bei Drucksteigerung zwangsläufig härter werden müssen. Sie liegen bei 1000 kg/cm² Preßdruck mit 0,5 kg an der Meßgrenze für den Erweka-Bruchfestigkeitstester.

Mit Steigern des Preßdruckes über 2000 kg/cm² ändert sich die Druckfestigkeit für die verwendeten Binder unterschiedlich:

Bei Gelatina alba und Kollidon 25 nimmt sie mit steigendem Druck weiter linear zu. Das zeigen die Darstellungen der A-Rezepturen unter Nr. 1 und der B-Rezeptur unter Nr. 3 in Abb. 9.

Die Zunahme der Druckfestigkeit über einen Preßdruck von 3000 kg/cm² ist bei Klucel GF als Binder nur noch gering (Nr. 2 in Abb. 9). Wie dieser Binder verhalten sich Aqua demineralisata in Rezeptur A und B, die Pulverpressungen in beiden Rezepturen und Gummi arabicum (A).

Während die Druckfestigkeiten bei den Bindern der letztgenannten Gruppe über alle Preßdruckstufen, wenn auch geringfügig, zunehmen, erreichen sie bei Kollidon 25 (Nr. 3) bei dem Preßdruck von 3000 kg/cm² ein Maximum, das trotz Druckerhöhung nicht überschritten wird. Ebenso verhalten sich die mit Natrosol 250 LR und Stärkekleister hergestellten Tabletten.

Dieses Maximum an Druckfestigkeit wird bei Tabletten, die mit Cellulose Gum 7LI (Nr. 4, Abb. 9) hergestellt wurden, schon bei 2000 kg/cm² erreicht.

Die genannten Beispiele zeigen, daß es in vielen Fällen nicht möglich ist, durch Steigerung des Preßdruckes die Härte der Tabletten zu verbessern.

Tab. 16: Druckfestigkeiten aller wirkstoffhaltigen Tabletten (kg)

Rezeptur A

	Preßdruck [kg/cm ²]			
	1000	2000	3000	4000
Kollidon 25	0,5	3,0	4,0	4,0
Gelatina alba	0,5	2,5	3,3	3,5
Gummi arabicum	0,5	1,5	3,0	3,5
Klucel GF	0,5	1,8	2,9	3,2
Natrosol 250 LR	0,5	2,0	3,0	3,0
Amylum Maydis	0,5	1,5	2,4	2,5
Cellulose Gum 7LI	0,5	2,3	2,4	2,4
Pulverpressung	0,5	0,7	1,6	2,3
Aqua demineralisata	0,5	0,5	1,4	2,0

Rezeptur B

Kollidon 25	1,2	3,3	3,8	4,0
Gelatina alba	0,8	2,7	3,5	3,8
Cellulose Gum 7LI	0,5	0,8	1,3	1,3
Pulverpressung	0,5	0,5	0,8	1,2
Aqua demineralisata	0,5	0,5	0,7	1,2

Rangfolge innerhalb der Rezepturen

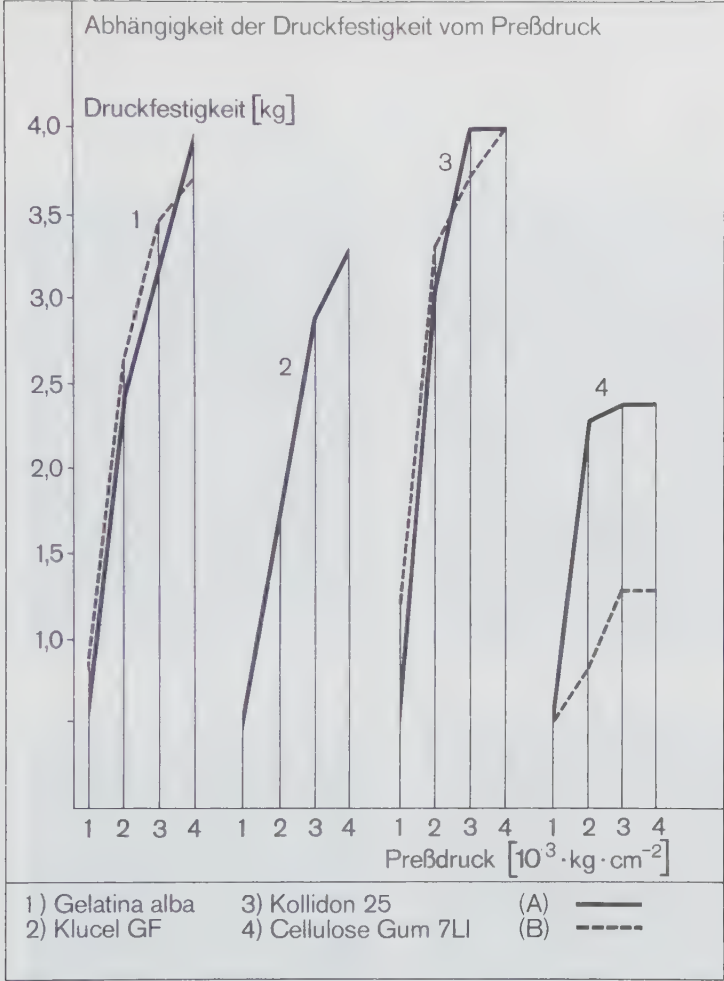
Rezeptur A

Kollidon 25
 Gelatina alba
 Cellulose Gum 7LI
 Pulverpressung
 Aqua demineralisata

Rezeptur B

Kollidon 25
 Gelatina alba
 Cellulose Gum 7LI
 Pulverpressung
 Aqua demineralisata

Abb. 9



3.3.1.4.

Abhängigkeit der Zerfallszeit vom Preßdruck

Die als Binder eingesetzten Substanzen verhalten sich aufgrund ihrer chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften unterschiedlich in der Testflüssigkeit. Von diesem Verhalten hängt die Zerfallsform der Tabletten ab. Aber auch mit gleichem Binder unter gleichem Preßdruck hergestellte Tabletten können ihre Zerfallsform ändern. Während sie in demineralisiertem Wasser in viele kleine Granulen zerfallen, beschränkt sich die Disaggregation in Salzsäure auf den Zerfall in wenige, aber entsprechend größere Teile.

Nach den vorliegenden Untersuchungen können drei Zerfallsformen eindeutig voneinander unterschieden werden. Sie sollen kurz beschrieben und mit fotografischen Aufnahmen erläutert werden.

Die Abb. 10-12 zeigen die Zerfallsformen der mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten in 0,1 n Salzsäure, also im gleichen Testmedium. Während Abb. 10 den staubförmigen Zerfall einer Tablette zeigt, die mit Kollidon 25 (A) als Binder granuliert wurde, stellt Abb. 11 den mikrogranulären Zerfall einer Tablette mit Cellulose Gum 7LI (A) als Binder dar. Die Tablette in Abb. 12 dagegen zerfällt in wenige, aber größere Anteile, was Roland (64) aufgrund seiner Untersuchungen als makrogranulären Zerfall bezeichnete. Als Bindemittel wurde bei diesen Tabletten Stärkekleister benutzt.

Die Abb. 13 zeigt den Zerfall der gleichen Tablette wie in Abb. 11. Das Testmedium ist nicht mehr 0,1 n Salzsäure, sondern demineralisiertes Wasser.

Wie die Abbildung 11 zeigt, zerfallen diese Tabletten in 0,1 n Salzsäure in Mikrogranulen. Die Tabletten der gleichen Charge aber zerfallen in demineralisiertem Wasser staubförmig in Primärpartikel mit ganz geringem Anteil an Mikrogranulen.

Nach T. Higuchi (65) verläuft der Tablettenzerfall in zwei Stufen. Zuerst zerfällt die Tablette in Sekundärteilchen und dann weiter in Primärpartikel. Bei dem mikrogranulären Zerfall und, stärker ausgeprägt, bei dem makrogranulären Zerfall überwiegen Sekundärpartikel und größere Anteile. Bei dem staubförmigen Zerfall dagegen wird der Zerfall in Sekundärteilchen übersprungen. Die Primärpartikel werden sofort frei.

Die unterschiedlichen Zerfallsformen kommen dadurch zustande, daß sich ein Teil der Bindungen schneller löst als der Rest. Besonders ausgeprägt ist das beim makrogranulären Zerfall. Nach Seth und Speiser (66) ist das auf die schwachen Kohäsionskräfte zwischen den Granulen zurückzuführen. Da die herkömmlichen Methoden nicht die Zerfallsform berücksichtigen, werden bei der Untersuchung der Zerfallszeit völlig verschiedene Vorgänge miteinander verglichen, da nach der Vorschrift des DAB 7 der Zerfall dann als beendet angesehen wird, wenn alle Teilchen des Preßlings durch ein Testsieb mit einer Maschenweite von 0,1 mm hindurchgegangen sind.

Die Maschenweite ist so groß gewählt, daß auch Tabletten mit makrogranulärem Zerfall noch ausreichende Zerfallszeiten ergeben. Die Prüfung nach dem DAB 7 vergleicht aber nicht nur vollkommen verschiedene Vorgänge, sie ist außerdem sehr subjektiv, denn häufig hängt es vom Beobachter ab, wann er den Zerfall als beendet ansieht. Bei mit Gelatina alba in höherer Konzentration hergestellten Tabletten kann oft kein genauer Zeitpunkt für das Ende des Zerfalls angegeben werden, da durch das Gelieren der Lösung die Granulen schweben und nicht durch das Testsieb fallen. Ob die Granulen kleiner als die Maschenweite des Testsiebes sind, was die Voraussetzung für das Ende der Zerfallszeit ist, kann nur geschätzt werden.

Abb. 10-13: Zerfallsformen mit verschiedenen Bindern hergestellter Tabletten und in unterschiedlichen Zerfallsmedien.

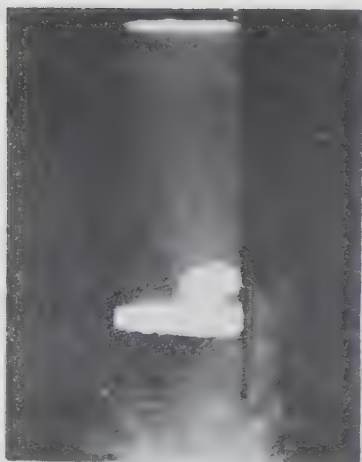


Abb. 10

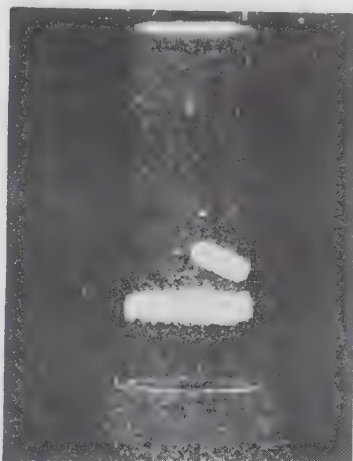


Abb. 11



Abb. 12



Abb. 13

Aufgrund dieser Ausführungen wird verständlich, daß einige Autoren (67, 68) eine einheitliche Zerfallsanforderung für unzuweckmäßig halten und anregen, diesen Komplex neu zu durchdenken, um zeitgemäßere Forderungen zu erarbeiten.

Es wäre nicht sinnvoll, die Zerfallszeiten verschiedener Tabletten kritiklos miteinander zu vergleichen. Die Untersuchungen von Abhängigkeiten zwischen Zerfallszeit und Preßdruck bleiben aber davon unberührt, da kein Wechsel der Zerfallsform innerhalb einer Preßdruckreihe beobachtet wird.

Aus der Tabelle 17 geht hervor, daß die binderfreien Tabletten die kürzesten Zerfallszeiten aufweisen. Allein die mit Stärkekleister hergestellten Tabletten machen eine Ausnahme. Ihre Zerfallszeiten liegen weit unter denen der binderfreien Tabletten. Diese Ausnahme ist allein dem beschriebenen Mangel an Differenzierung der Zerfallsform zuzuschreiben.

Während die anderen Zubereitungen staubförmig oder mikrogranulär zerfallen, liegt bei den mit Stärkekleister hergestellten Tabletten die ausgeprägte makrogranuläre Zerfallsform vor. Da die Makrogranulen aber gerade noch durch das Testsieb fallen, täuscht die kurze Zerfallszeit nur einen ausgezeichneten Zerfall vor.

Die restlichen Zerfallszeiten können direkt miteinander verglichen werden, da sich ihre Zerfallsformen sehr ähneln.

Bei Tabletten mit gleichen Zerfallsformen ist kein Einfluß der Rezeptur auf die Zerfallszeit festzustellen. Das Quellvermögen des größeren Stärkeanteils in der inneren Phase der B-Rezeptur reicht nicht aus, um die Tablette gegen den Binder zu sprengen. Die Auflösungs- und Quellfähigkeit des Binders ist limitierender Faktor für die Zerfallszeit (69). Die unterschiedlichen Zerfallszeiten innerhalb der Rezepturen bei den mit Cellulose Gum 7LI hergestellten Tabletten sind, wie die Abbildungen 11 und 13 auf Seite 59 beweisen, nur auf den Wechsel der Zerfallsform zurückzuführen.

In Abhängigkeit vom steigenden Preßdruck ändern sich die Zerfallszeiten der untersuchten Tabletten folgendermaßen:

Während die mit Stärkekleister (A) (Abb. 14, Nr. 1) hergestellten Tabletten einen linearen Anstieg zeigen, ist die Zunahme der Zerfallszeit bei Gummi arabicum als Binder nicht mehr proportional zum angewendeten Preßdruck (Nr. 2). Wie Gummi arabicum verhalten sich die meisten der untersuchten Tablettenbinder und die binderfreien Zubereitungen.

Bei Kollidon 25 als Binder bleibt die Zerfallszeit in der A-Rezeptur über einen Preßdruck von 3000 kg/cm² konstant. Deutlicher wird dieses Verhalten bei den Tabletten, die mit Cellulose Gum 7LI granuliert wurden (Nr. 3). Bei diesen Tabletten bleibt die Zerfallszeit über drei Druckstufen unverändert.

Die mit Natrosol 250 LR (A) und Cellulose Gum 7LI (A) hergestellten Tabletten zeigen ein entgegengesetztes Verhalten wie die bisher beschriebenen.

Bei diesen Zubereitungen nehmen die Zerfallszeiten mit steigendem Preßdruck ab. Dabei zeigen die mit Natrosol 250 LR (A) hergestellten Tabletten eine deutliche Abnahme über alle Preßdruckstufen, während bei Cellulose Gum 7LI die mit 1000 und 2000 kg/cm² sowie die mit 3000 und 4000 kg/cm² gepreßten Tabletten jeweils gleiche Zeiten zum Zerfall benötigen. Zwischen 2000 und 3000 kg/cm² nimmt die Zerfallszeit deutlich ab (s. Tab. 17, S. 61).

Da die abnehmende Zerfallszeit bei Natrosol 250 LR als Binder nicht mit einem Wechsel der Zerfallsform einhergeht, liegt eine objektive Verkürzung der Zerfallszeit vor.

Dieser Einfluß des Preßdruckes auf die Zerfallszeit kann damit erklärt werden, daß sich mit steigendem Preßdruck die Verteilung des Binders in der Tablette ändert und, abhängig davon, seine Quell- bzw. Auflösungszeit in der Testflüssigkeit.

Tab.: 17 Zerfallszeiten aller wirkstoffhaltigen Tabletten (sec)

Rezeptur A

	Preßdruck [kg/cm ²]			
	1000	2000	3000	4000
Amylum Maydis	10	18	27	36
Aqua demineralisata	27	37	53	54
Pulverpressung	27	40	58	67
Kollidon 25	78	101	128	133
Gummi arabicum	100	140	148	151
Gelatina alba	54	97	150	165
Klucel GF	115	125	163	185
Natrosol 250 LR	450	430	420	340
Cellulose Gum 7LI	418	419	370	371

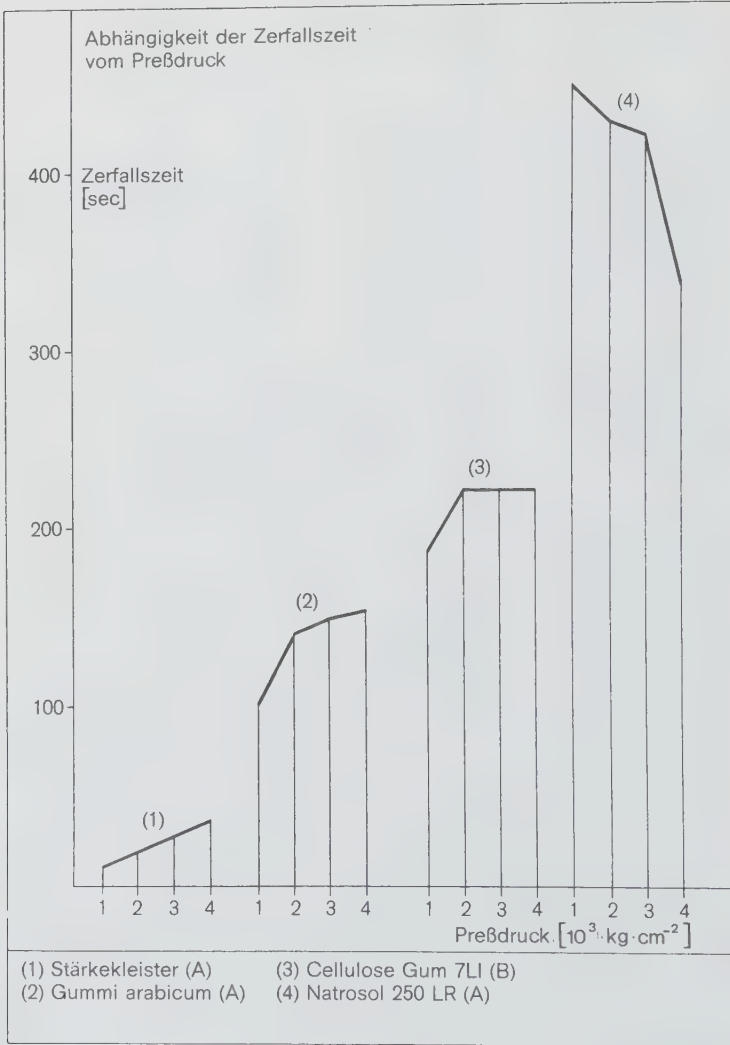
Rezeptur B

Aqua demineralisata	24	38	59	64
Pulverpressung	22	43	62	66
Kollidon	90	124	136	138
Gelatina alba	95	145	150	163
Cellulose Gum 7LI	186	220	220	221

Rangfolge innerhalb der Rezepturen

Rezeptur A	Rezeptur B
Aqua demineralisata	Aqua demineralisata
Pulverpressung	Pulverpressung
Kollidon 25	Kollidon 25
Gelatina alba	Gelatina alba
Cellulose Gum 7LI	Cellulose Gum 7LI

Abb. 14



Die im experimentellen Teil unter Abschnitt 2.3.2. beschriebene Versuchsanordnung zur Messung der Wirkstofffreigabe ergibt für jede Minute einen Meßwert.

Mit Hilfe einer Eichgeraden erhält man aus den Extinktionswerten die prozentuale Wirkstofffreigabe für jeden Meßwert und durch Auftragen der gelösten Wirkstoffmenge in Prozent gegen die Zeit Freigabekurven, wie sie die nachfolgenden Abbildungen (15-28) zeigen.

Im folgenden Abschnitt wird anhand dieser Abbildungen für jeden Binder der Einfluß des Preßdruckes auf die Wirkstofffreigabe diskutiert.

Ein Vergleich zwischen Granulat und Tabletten zeigt dabei den Einfluß des Verpressens auf die Wirkstofffreigabe, der Vergleich der Preßdruckstufen untereinander dagegen den Einfluß des steigenden Preßdruckes, während der Vergleich aller t_{50} - und 20-Minuten-Werte den Einfluß von Binder und Rezeptur auf die Wirkstofffreigabe demonstriert. Nach diesen Gesichtspunkten werden die einzelnen Formulierungen untersucht.

Kollidon 25:

(Abb. 15 und 16)

Wie aus den Abbildungen für die beiden Rezepturen hervorgeht, ist die Wirkstofffreigabe aus den Komprimaten besser als aus den Granulaten.

In Rezeptur A ist eine geringe Verzögerung der Anfangsfreigabe bis zu einem Preßdruck von 2000 kg/cm² zu beobachten, während der verlängerte t_{50} -Wert des Granulates in der B-Rezeptur der niedrigen Gesamtfreigabe zugeschrieben werden muß.

Wie die Abb. 15 zeigt, knickt die Freigabekurve des Granulates nach 2 Minuten ab, während dieser Knick bei den Freigabekurven der Tabletten erst nach 3 Minuten erfolgt. Damit liegt die Wirkstofffreigabe der Tabletten aller Preßdruckstufen über der des Granulates. Die Verbesserung der Wirkstofffreigabe durch den Preßdruck erreicht bei einem Druck von 3000 kg/cm² ein Maximum. Die Freigabekurven der mit höherem Druck gepreßten Tabletten verlaufen identisch.

Die Rezeptur hat keinen Einfluß auf die Wirkstofffreigabe, da sich die freigesetzten Wirkstoffmengen nur unwesentlich unterscheiden.

Abb. 15: Kollidon 25 (A)

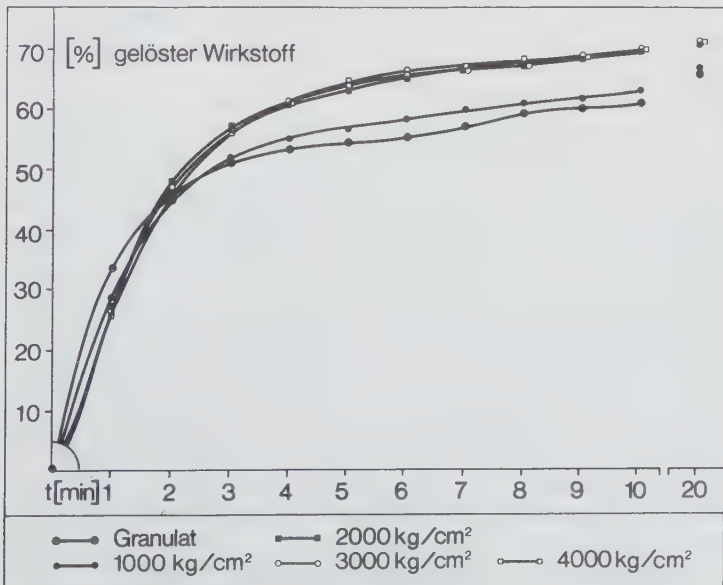
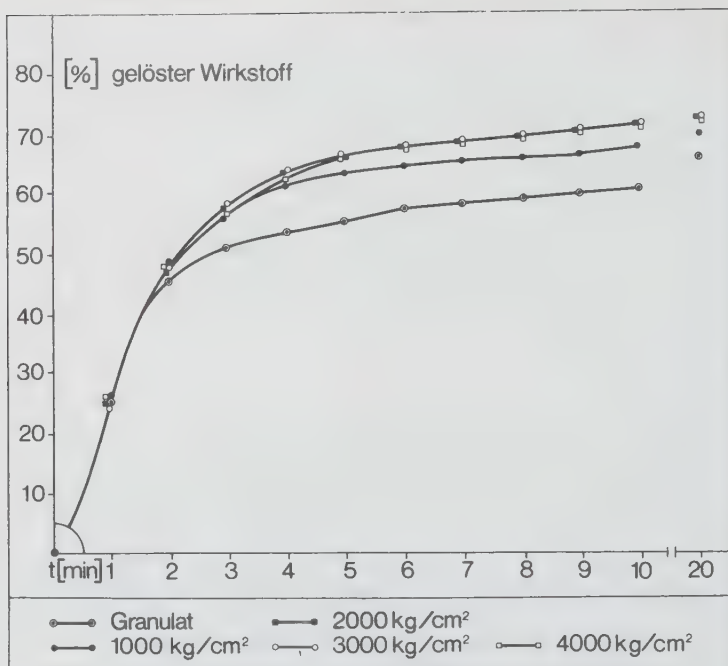


Abb. 16: Kollidon 25 (B)



Gelatina alba:

(Abb. 17 und 18)

Aus den beiden Abb. geht hervor, daß die Rezepturen unterschiedlich auf das Verpressen reagieren.

Während in der B-Rezeptur (Abb. 18) die Anfangsfreigabe aus den Tabletten aller Preßdruckstufen gegenüber der Freigabe aus dem Granulat verzögert ist, wird sie in der A-Rezeptur (Abb. 17) bis zu dem Druck von 2000 kg/cm² verbessert. Über diesen Preßdruck hinaus wird sie wieder langsamer und liegt dann noch unter der des Granulates.

Der Vergleich der 20-Minuten-Werte in der A-Rezeptur zeigt, daß zwar in dem gemessenen Zeitraum aus Granulat und Tabletten die gleiche Wirkstoffmenge freigesetzt wird, aber unterschiedlich schnell. Dabei erreichen die Freigabewerte aus den Tabletten aller Preßdruckstufen nach vier Minuten gleiches Niveau, während das Granulat erst nach neun Minuten die gleiche Wirkstoffmenge wie die Tabletten freigt.

Bei der B-Rezeptur wird durch das Verpressen des Granulates der 20-Minuten-Wert verbessert. Auch hier bildet sich bei 2000 kg/cm² ein Freigabemaximum aus, das von Tabletten, die mit höherem Druck gepreßt werden, nicht überschritten wird. Innerhalb der beiden Rezepturen unterscheiden sich die Freigabecharakteristiken. Das wird in den unterschiedlichen Kurvenverläufen und auch in der, wenn auch geringen, Differenz der 20-Minuten-Werte deutlich.

Abb. 17: Gelatina alba (A)

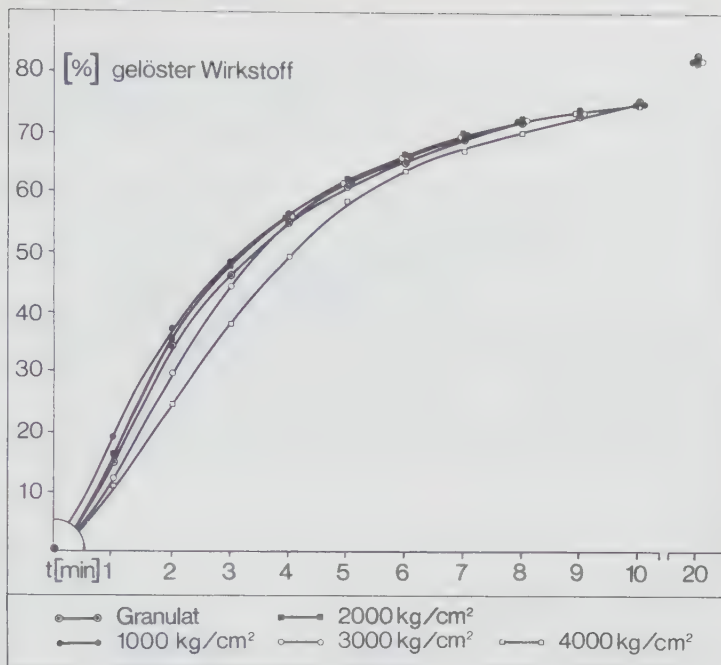
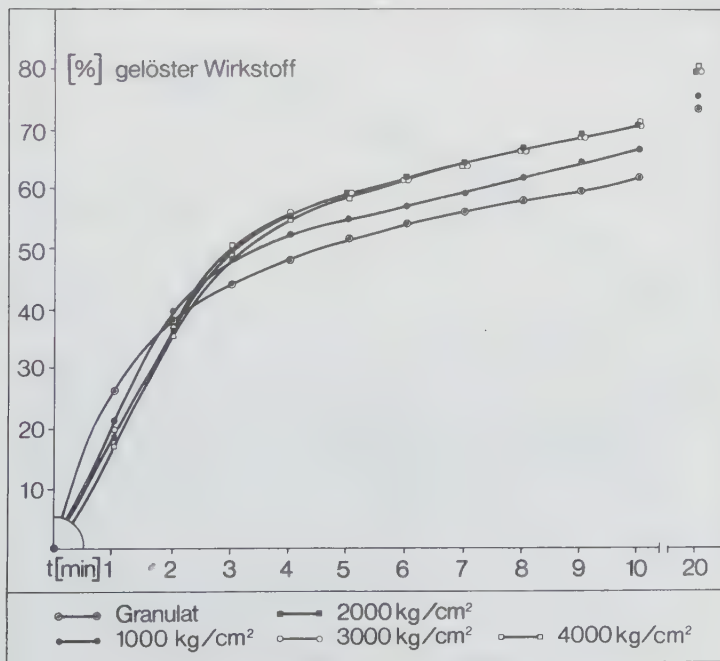


Abb. 18: Gelatina alba (B)



Cellulose Gum 7LI:

(Abb. 19 und 20)

In beiden Rezepturen wird die Wirkstofffreigabe durch den Tablettierdruck verbessert. Das wird in der A-Rezeptur in den abnehmenden t_{50} -Werten und in der verbesserten Freigabe nach 20 Minuten deutlich. Da die Preßdruckstufen 2000, 3000 und 4000 kg/cm² keine meßbaren Unterschiede in der Freigabe erbringen, ist der Preßdruck von 2000 kg/cm² optimal für die Wirkstofffreigabe aus dieser Formulierung.

Die Wirkstofffreigabe aus der B-Rezeptur wird durch das Verpressen nur geringfügig verbessert. Die relativ großen Differenzen in den t_{50} -Werten werden durch unterschiedlichen Zerfall hervorgerufen. Die Tabletten dieser Formulierung werden während des Zerfalls in Bruchstücke zersprengt, die dann weiter zerfallen. Da jeweils 5 Tabletten für eine Untersuchung eingesetzt werden, können innerhalb eines Meßintervalls von einer Minute mehr oder weniger solcher Brüche auftreten. Da durch den Bruch die Tablettenoberfläche vergrößert wird, kann sich eine größere Wirkstoffmenge lösen. Das führt zu dem unregelmäßigen Verlauf der Freigabekurven. Die 20-Minuten-Werte sind davon nicht mehr betroffen, da die Tabletten beider Rezepturen nach maximal 8 Minuten zerfallen sind.

Aus den 20-Minuten-Werten der B-Rezeptur geht hervor, daß Verpressen und Drucksteigerung die Wirkstofffreigabe aus den Tabletten nicht beeinflusst, und ein Vergleich der 20-Minuten-Werte beider Rezepturen zeigt, daß die Rezeptur ebenfalls keinen Einfluß auf die freigesetzte Wirkstoffmenge ausübt.

Abb. 19: Cellulose Gum 7LI (A)

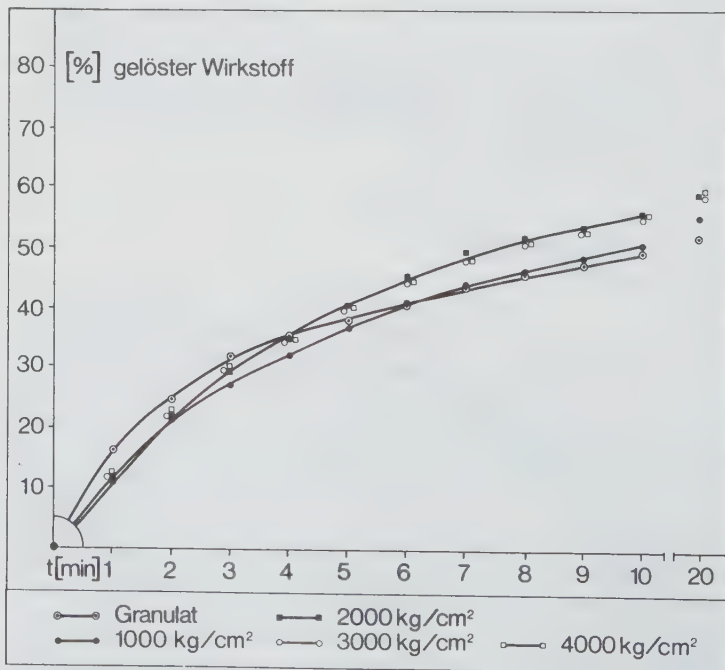
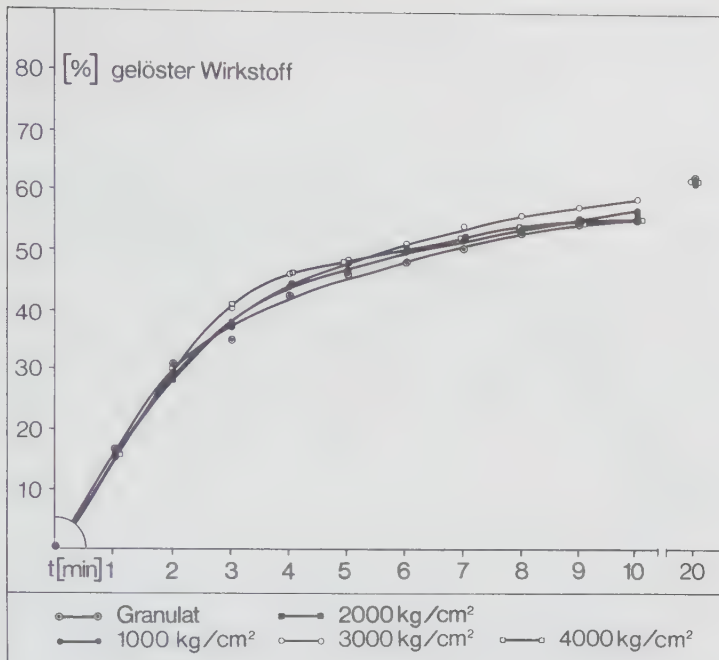


Abb. 20: Cellulose Gum 7LI (B)



Aqua demineralisata:

(Abb. 21 und 22)

Der Tablettierdruck wirkt in beiden Rezepturen verbessernd auf die Wirkstofffreigabe.

In der A-Rezeptur erfolgt die Verbesserung des 20-Minuten-Wertes ohne die häufig beobachtete Verzögerung der Anfangsfreigabe und erreicht bei 3000 kg/cm² Preßdruck ein Maximum. Die mit 3000 und 4000 kg/cm² gepreßten Tabletten haben identische Freigabecharakteristiken.

In der B-Rezeptur haben die Tabletten aller Preßdruckstufen gleiche 20-Minuten-Werte, die aber geringfügig über dem Wert des Granulates liegen. Die niedrigen Preßdruckstufen geben bis zur 2. Minute den Wirkstoff schneller frei als die Tabletten der beiden höheren Druckstufen. Über 2 Minuten hinaus nimmt die Wirkstofffreigabe dagegen mit höherem Preßdruck stärker zu. Das Granulat hinkt deutlich nach, erreicht aber nach 20 Minuten das Niveau der Freigabe aus den Tabletten.

Der Vergleich der Freigabewerte der beiden Rezepturen zeigt keine deutlichen Unterschiede in der gelösten Wirkstoffmenge.

Abb. 21: Aqua demineralisata (A)

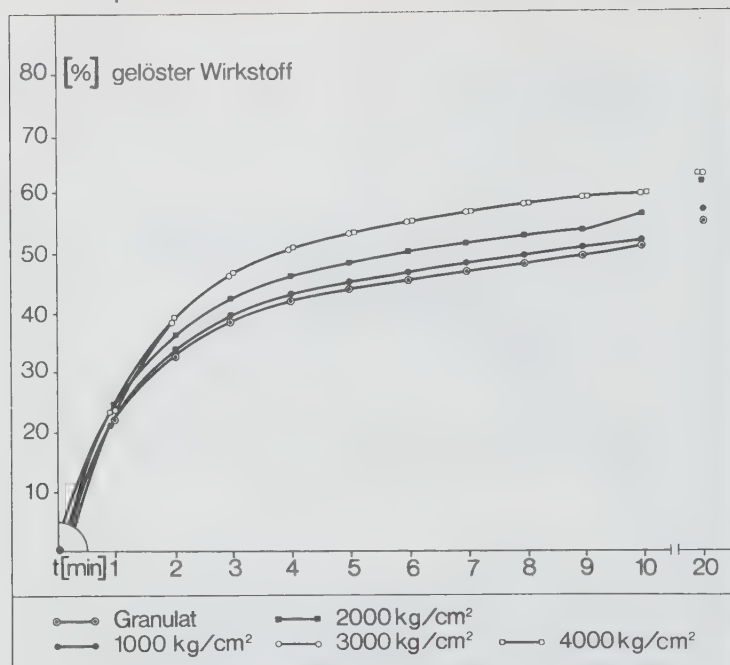
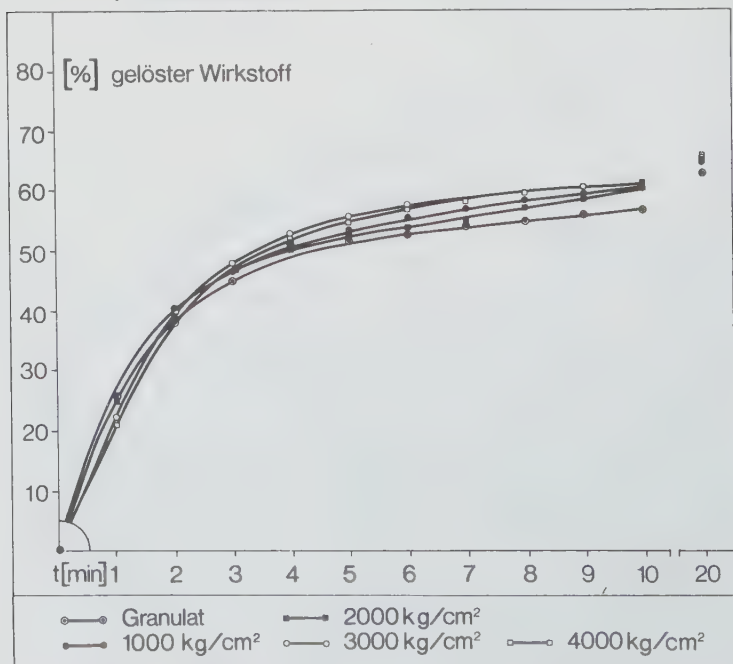


Abb. 22: Aqua demineralisata (B)



Pulverpressung:

(Abb. 23 und 24)

Wie bei den mit Aqua demineralisata hergestellten Zubereitungen wird auch aus den binderfreien Pulverpressungen der Wirkstoff nach dem Verpressen besser freigegeben bei geringer Verzögerung der Anfangsfreigabe.

Bei 2000 kg/cm² erreichen die Tabletten in beiden Rezepturen maximale 20-Minuten-Werte.

Im Verlauf der Freigabekurven zeigen sich aber Unterschiede. Je höher der Preßdruck ist, desto schneller ist die Anfangsfreigabe. Die Wirkstofffreigabe aus dem Granulat und den Tabletten, die mit 1000 kg/cm² gepreßt wurden, verlaufen identisch und erreichen das Freigabenniveau der Tabletten der höheren Preßdruckstufen nicht.

Die Übereinstimmung der Freigabe von unverpreßter Pulvermasse und mit 1000 kg/cm² gepreßter Tabletten wird nur bei der Pulverpressung beobachtet und kann folgendermaßen erklärt werden:

Der Preßdruck von 1000 kg/cm² reicht bei diesen ungranulierten und binderfreien Formulierungen nicht aus, um Tabletten mit meßbarer Druckfestigkeit zu erhalten. Die Pulvermasse hat sich durch den Druck so wenig verändert, daß man von Tabletten im eigentlichen Sinne noch nicht sprechen kann. So wenig wie sich diese lose verdichtete Tablettenmasse in ihren physikalischen Eigenschaften von der unverpreßten Pulvermasse unterscheidet, so gering sind die Unterschiede in der Wirkstofffreigabe.

Ein Einfluß der Rezeptur ist bei den Pulverpressungen nicht vorhanden, was die Kurvenverläufe und die Meßwerte auf Seite 47 beweisen.

Abb. 23: **Pulverpressung (A)**

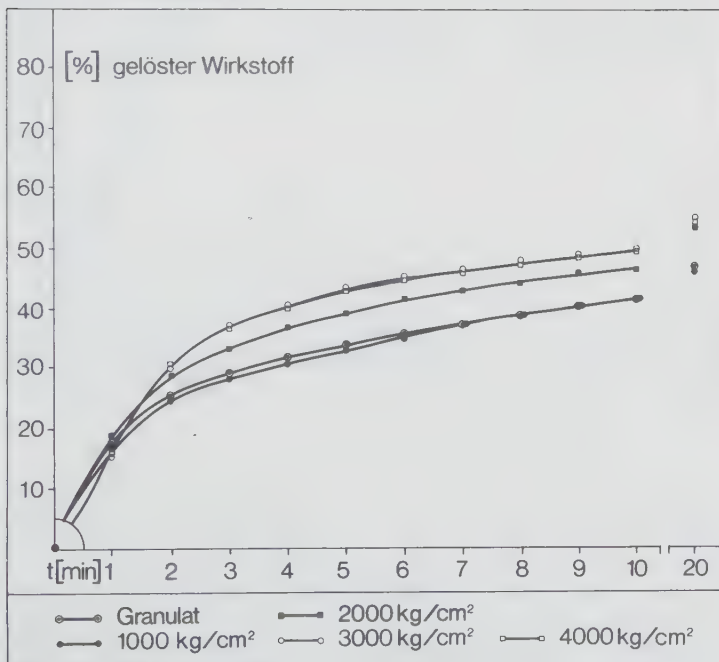
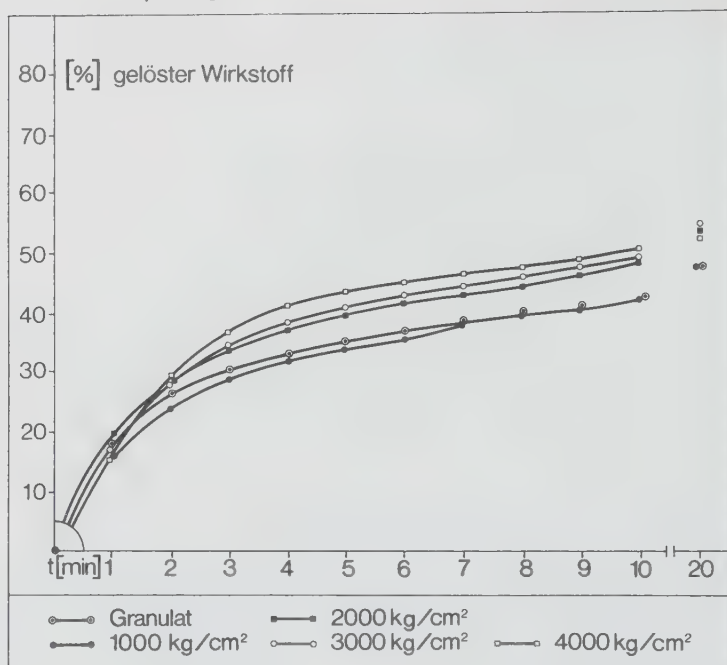


Abb. 24: Pulverpressung (B)



Klucel GF:

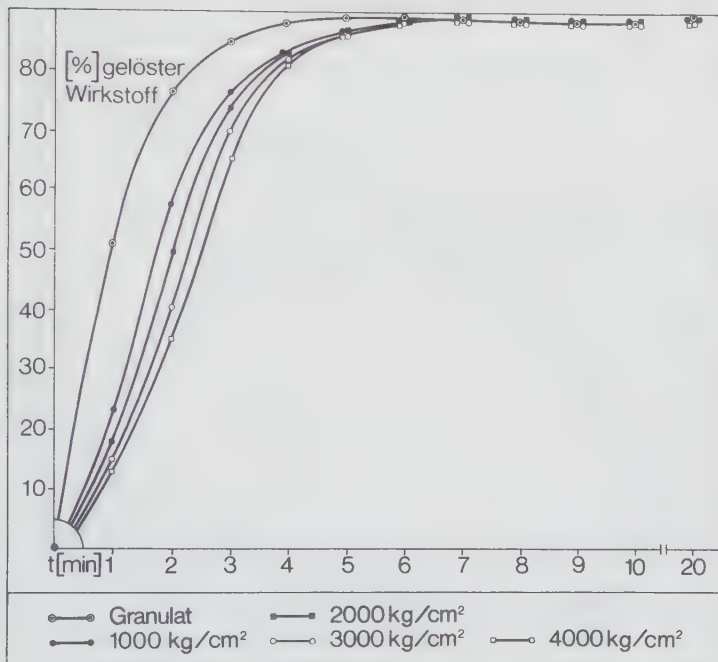
(Abb. 25)

Die Kurvenverläufe zeigen mit steigendem Preßdruck eine stufenweise Verschlechterung der Anfangsfreigabe. Aus den t_{50} -Werten geht hervor (S. 48, Tab. 10), daß die Verzögerung der Freigabe aus dem Granulat und aus den mit 1000 kg/cm^2 gepreßten Tabletten größer ist als innerhalb der folgenden Preßdruckstufen. Über die vier Preßdruckstufen ist sie linear.

Auf die 20-Minuten-Werte hat die Verzögerung keinen Einfluß, da die Freigabekurven von Granulat und Tabletten aller Preßdruckstufen bereits nach 6 Minuten gleiches Niveau erreichen und den Wirkstoff dann gleich schnell freigeben.

Da sich nach 6 Minuten bereits 88 % des Wirkstoffes in Lösung befinden, steigen die Freigabekurven im weiteren Verlauf der Messung nur noch geringfügig an.

Abb. 25: Klucel GF (A)

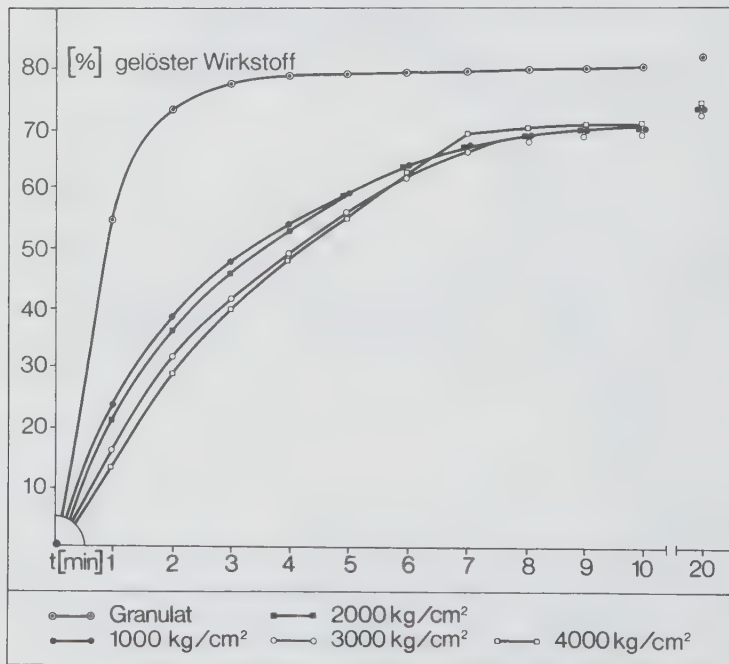


Natrosol 250 LR:

(Abb. 26)

Der Verlauf der Freigabekurven von Granulaten und Tabletten zeigt, daß durch den Einfluß des Preßdruckes die Wirkstofffreigabe verschlechtert wird. Gegenüber den Freigabewerten des Granulates ist sie aus den Tabletten über den gesamten Meßbereich stark verzögert. Mit steigendem Preßdruck wird dann nur noch die Anfangsfreigabe zunehmend schlechter. Nach der 7. Minute ist aus den Tabletten aller Preßdruckstufen die gleiche Menge Wirkstoff freigegeben, und alle Kurven verlaufen bis zur 20. Minute gleich. Das bedeutet, daß durch den Einfluß des Preßdruckes eine Verzögerung der Wirkstofffreigabe über den gesamten Meßbereich gegenüber dem Granulat eintritt, die bei dem verpreßten Material nur unterhalb 7 Minuten preßdruckabhängig ist..

Abb. 26: **Natrosol 250 LR (A)**

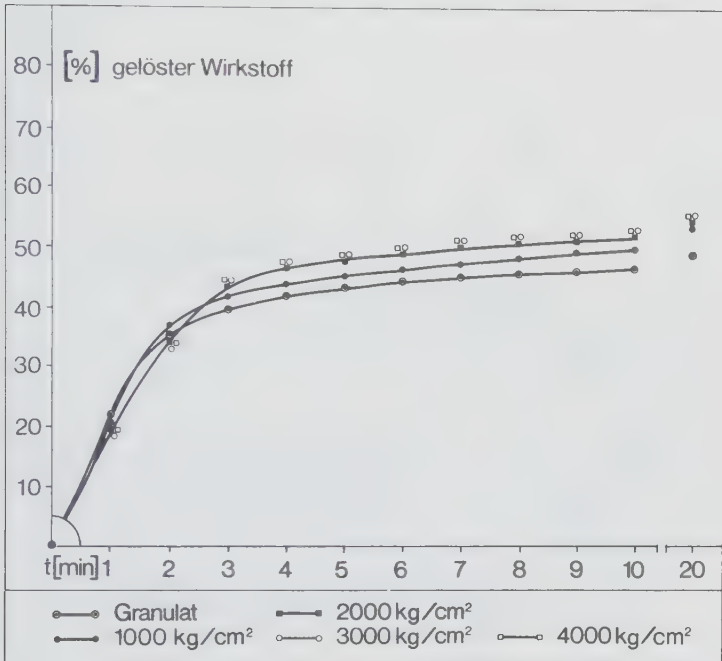


Gummi arabicum:
(Abb. 27)

Der Preßdruck wirkt sich bei dieser Formulierung günstig auf die Wirkstofffreigabe aus, da die Tabletten bei jedem Preßdruck bessere Freigabewerte als das Granulat haben.

Die Verbesserung der Wirkstofffreigabe erstreckt sich ohne Anfangsverzögerung über den gesamten Meßbereich. Die Freigabecharakteristiken der mit 2000, 3000 und 4000 kg/cm² gepreßten Tabletten können als identisch bezeichnet werden. Die optimale Freigabe wird bei dieser Formulierung damit schon bei einem Preßdruck von 2000 kg/cm² erreicht, höherer Druck wirkt sich nicht mehr aus.

Abb. 27: **Gummi arabicum (A)**

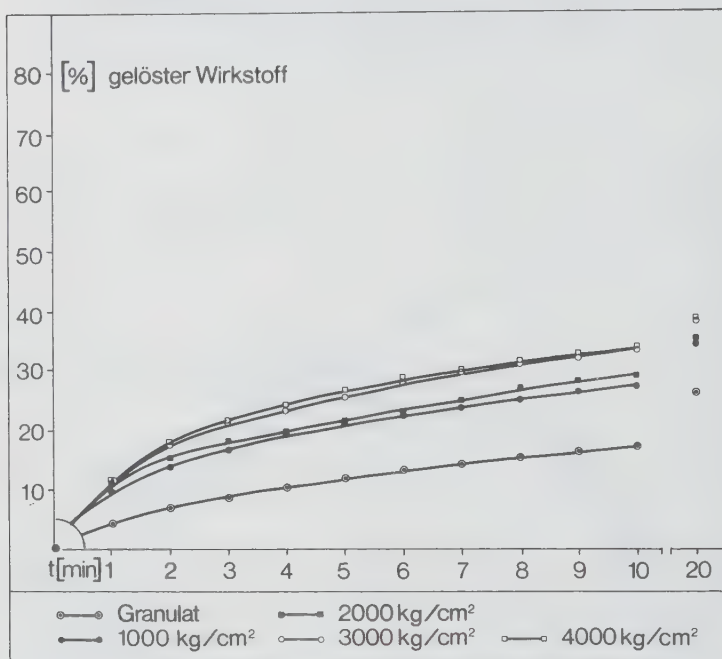


Stärkekleister:

(Abb. 28)

Die langsame Wirkstofffreigabe aus dem Granulat wird durch den Preßdruck verbessert und nimmt mit steigendem Druck geringfügig weiter zu. Mit dem Preßdruck von 3000 kg/cm² wird die optimale Wirkstofffreigabe aus dieser Formulierung erreicht.

Abb. 28: Stärkekleister (A)



Zusammenfassung

Die Diskussion der Freigabecharakteristiken der mit verschiedenen Bindern hergestellten Granulate und Tabletten ergibt, daß der Preßdruck einen unterschiedlichen Einfluß auf die Wirkstofffreigabe hat.

Er reicht mit gleitenden Übergängen von einer eindeutigen Verbesserung bis zu einer wesentlichen Verschlechterung.

Ordnet man die untersuchten Formulierungen nach steigender Wirkstofffreigabe aus den Granulaten, so erhält man folgende Reihe:

Amylum Maydis	(A)	
Gummi arabicum	(A)	(I)
Aqua demineralisata	(A)	
Aqua demineralisata	(B)	
Cellulose Gum 7LI*	(A)	(II)
Cellulose Gum 7LI	(B)	
Kollidon 25	(A)	
Kollidon 25	(B)	
Gelatina alba	(B)	
Gelatina alba	(A)	(III)
Natrosol 250 LR	(A)	(IV)
Klucel GF	(A)	(III)

Die mit (I) bezeichnete Gruppe hat die schlechteste Wirkstofffreigabe aus den Granulaten. Diese Binder reagieren bei Einwirken des Tablettierdruckes mit einer verbesserten Wirkstofffreigabe über den gesamten Meßbereich.

In der mit (II) bezeichneten Gruppe befinden sich Binder mit ausreichenden Freigabewerten. Auch sie erfahren eine Verbesserung der Gesamtfreigabe durch das Verpressen. Im Gegensatz zu Gruppe (I) ist sie aber mit einer verzögerten Anfangsfreigabe verbunden. Wie die in dieser Gruppe aufgeführten Binder reagieren auch die binderfreien Pulverpressungen auf den Tablettierdruck. Doch ist die Wirkstofffreigabe im Gegensatz zu den aufgeführten Bindern als ungenügend zu bezeichnen.

In Gruppe (III) befinden sich mit Gelatina alba und Klucel GF Binder mit guten bis sehr guten Freigabewerten. Die 20-Minuten-Werte bleiben durch das Verpressen unverändert. Der Einfluß des Tablettierdruckes beschränkt sich auf eine fortschreitende Verzögerung der Anfangsfreigabe.

Bei Natrosol 250 LR als Binder (IV) wird die Wirkstofffreigabe der Tabletten gegenüber dem Granulat insgesamt verschlechtert. Die t_{50} -Werte werden verlängert und die 20-Minuten-Werte der Tabletten sind niedriger als der Wert des Granulates. Innerhalb der steigenden Preßdruckreihe von 1000 bis 4000 kg/cm² werden nur die t_{50} -Werte verzögert, der 20-Minuten-Wert der Wirkstofffreigabe bleibt davon unberührt.

Einfluß der absoluten Höhe des Preßdruckes auf die Wirkstofffreigabe

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß in den Gruppen (I) und (II) der optimale Preßdruck zur Verbesserung der Wirkstofffreigabe zwischen 2000 und 3000 kg/cm² liegt.

Bei den Granulaten der Gruppen (III) und (IV), bei denen sich der Preßdruck hemmend auf die Wirkstofffreigabe auswirkt, ist auch bei 4000 kg/cm² eine weitere Hemmung der Wirkstofffreigabe festzustellen.

* wird besser als Aqua demineralisata/Bleingestuft, da kürzerer t_{50} -Wert

3.3.2.

Abhängigkeiten zwischen der Luftdurchlässigkeit und den übrigen Tabletten-eigenschaften

Da mit der Messung der Luftdurchlässigkeit ein neuer Parameter zur Charakterisierung von Tabletten eingeführt wird, soll außer Untersuchungen über den Einfluß von Formulierung und Herstellung auch den Beziehungen zwischen diesen und den physikalischen Eigenschaften der Tabletten und den Freigabegeschwindigkeiten nachgegangen werden.

3.3.2.1.

Abhängigkeit der Luftdurchlässigkeit von der Steghöhe

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse werden nach zwei Gesichtspunkten ausgewertet. Einmal soll geklärt werden, wie groß der Einfluß der Binder auf die Abhängigkeit zwischen Steghöhen und Durchlaufzeiten ist und weiterhin die Frage beantwortet werden, ob sich alle Binder gleich verhalten.

Aus Tab. 14 geht hervor, daß bei dem Preßdruck von 4000 kg/cm^2 mit vier verschiedenen Bindern bei gleicher Rezeptur hergestellte Tabletten die gleiche Steghöhe von 2,50 mm haben. Die Durchlaufzeiten dagegen liegen zwischen 94 und 185 sec.

Natrosol 250 LR	94 sec
Amylum Maydis	110 sec
Gummi arabicum	160 sec
Kluccel GF	185 sec.

Dieses Beispiel zeigt, daß die Durchlaufzeiten von dem verwendeten Binder entscheidend beeinflußt werden.

In welcher Richtung sich der Binderzusatz ganz allgemein gegenüber der binderfreien Preßmassen auswirkt, ob sich die Durchlaufzeiten verbessern, oder ob sie schlechter werden, wird durch folgenden Vergleich geklärt:

Die mit nachstehend aufgeführten Bindern hergestellten Tabletten haben bei konstantem Preßdruck von 2000 kg/cm^2 praktisch gleiche Durchlaufzeiten, da sie zwischen 43 und 45 sec liegen. Dagegen werden Steghöhen zwischen 2,53 und 2,57 mm gemessen:

Pulverpressung	2,53 mm
Amylum Maydis	2,55 mm
Gelatina alba	2,56 mm
Kluccel GF	2,57 mm.

Würde man durch höheren Preßdruck alle Steghöhen auf die Höhe der Pulverpressung bringen, was durchaus möglich wäre, wie die nach Tab. 14 erreichbaren Steghöhen in Rezeptur A beweisen, so würden alle Durchlaufzeiten größer als die der Pulverpressung sein.

Das bedeutet, daß der Zusatz eines Binders die Luftdurchlässigkeit ausnahmslos verschlechtert.

Den Beweis dafür liefern die Kollidontabletten. Da Kollidon 25 die Komprimierbarkeit der inneren Phase wenig beeinflußt, haben die mit einem Preßdruck von 3000 kg/cm^2 hergestellten Tabletten in der A-Rezeptur nur um 1/10 mm größere Steghöhen als die Tabletten der Pulverpressung. Dabei verlängern sich aber die Durchlaufzeiten der kollidonhaltigen Tabletten gegenüber denen der Pulverpressung von 43 auf 63 sec, also um etwa 50 %.

Die Abhängigkeit zwischen Steghöhe und Durchlaufzeit über die untersuchten Preßdruckstufen zeigen die folgenden Ergebnisse.

Zwischen den Preßdrücken 1000 und 2000 kg/cm^2 ist die Abnahme der Steghöhe am größten. Die Zunahme der Durchlaufzeiten ist aber nicht größer als zwischen den anderen Preßdruckstufen.

Nach der Abhängigkeit zwischen Durchlaufzeiten und Steghöhen über den Preßdruck von 2000 kg/cm² hinaus können die mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten in die folgenden drei Gruppen eingeteilt werden:

In der ersten Gruppe, zu der Gelatina alba (A) und Cellulose Gum 7LI (A) gehören, nehmen Steghöhen und Durchlaufzeiten linear ab (Kurve 1 und 2 in Abb. 29).

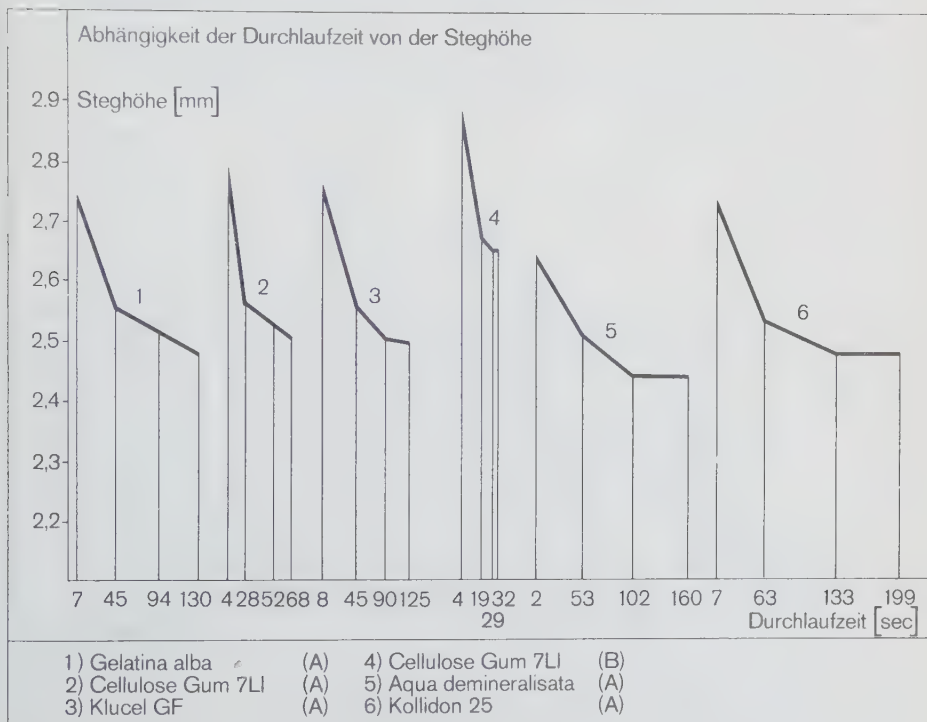
Bei der zweiten Gruppe nimmt die Steghöhe nur noch ganz geringfügig ab, die Durchlaufzeiten dagegen steigen weiter gleichmäßig an (Kurve 3).

Zu dieser Gruppe gehören außer den in Abb. 29 dargestellten Beispielen die mit folgenden Bindern hergestellten Tabletten:

Natrosol 250 LR	(A)
Amylum Maydis	(A)
Gelatina alba	(B)
Pulverpressung	(A)
Aqua demineralis.	(B)
Kollidon 25	(B).

In der Gruppe drei werden Binder zusammengefaßt, deren Durchlaufzeiten trotz unveränderter Steghöhen weiter linear zunehmen (Nr. 4, 5, 6 in Abb. 29). Zu dieser Gruppe gehören außer den dargestellten Beispielen die mit Gummi arabicum (A) und Aqua demineralisata (A) hergestellten Tabletten. Bei diesen beiden Bindern ändert sich mit steigendem Preßdruck über 3000 kg/cm² mindestens eine der untersuchten Tabletteneigenschaften, während sie bei den mit Kollidon 25 und Cellulose Gum 7LI in Rezeptur A hergestellten alle gleich bleiben. Das führte, wie schon beschrieben, dazu, nach einem neuen Parameter zur Charakterisierung von Tabletten zu suchen, der mit der Messung der Luftdurchlässigkeit gefunden wurde.

Abb. 29



3.3.2.2.

Abhängigkeit der Druckfestigkeit von der Luftdurchlässigkeit

Die in dieser Richtung durchgeführten Untersuchungen sollen einmal die Frage beantworten, welche Beziehungen zwischen den absoluten Meßwerten bestehen, zum anderen sollen sie die Abhängigkeit dieser Beziehungen über mehrere Meßwerte verdeutlichen.

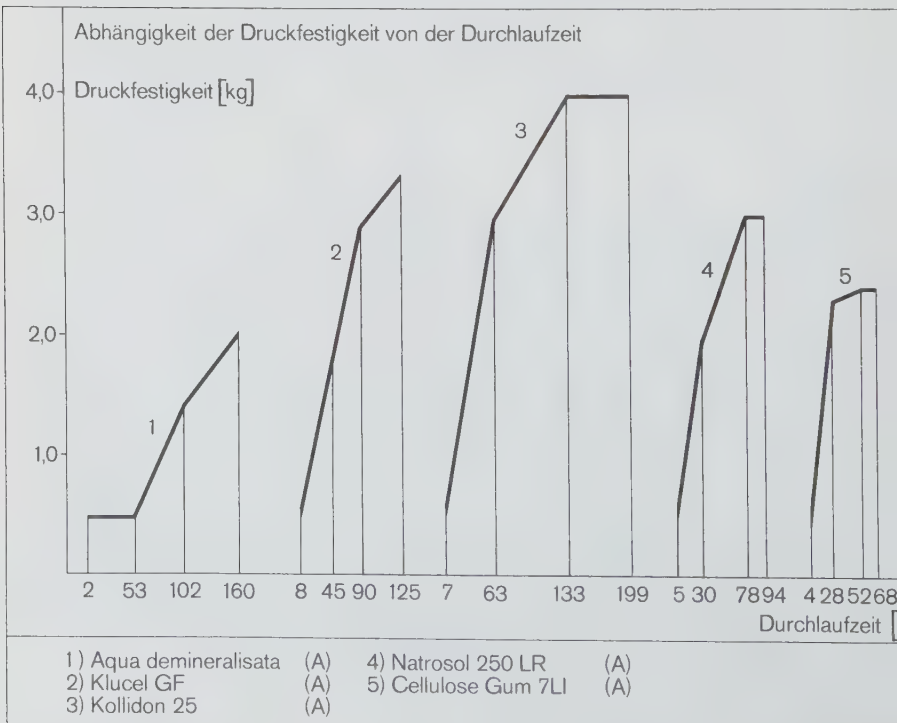
Aus der Abb. 30 geht hervor, daß die mit Aqua demineralisata hergestellten Tabletten (Kurve 1) trotz langer Durchlaufzeiten nur geringe Druckfestigkeiten aufweisen. Besonders deutlich wird das in den beiden unteren Meßbereichen. Aus den Kurven 1 und 5 geht hervor, daß bei etwa gleich langen Durchlaufzeiten von 52 bzw. 53 sec ganz verschiedene Druckfestigkeiten gemessen wurden. Bei den mit Aqua demineralisata hergestellten, binderfreien Tabletten liegt die Druckfestigkeit mit 0,5 kg an der unteren Meßgrenze für das benutzte Gerät. Mit Cellulose Gum 7LI als Binder dagegen steigt sie auf 2,4 kg. Die mit folgenden Bindern hergestellten Tabletten haben alle Durchlaufzeiten zwischen 43 und 45 sec dabei aber ganz verschiedene Druckfestigkeiten:

Stärkekleister	1,5 kg
Kluwel GF	1,8 kg
Gelatina alba	2,5 kg.

Die genannten Beispiele zeigen, daß bei gleichen Durchlaufzeiten nicht die Packungsdichte der Tablette, sondern die Klebkraft des verwendeten Binders für die Druckfestigkeit verantwortlich ist. Das ist auch der Grund dafür, daß die binderfreien Tabletten trotz langer Durchlaufzeiten in beiden Rezepturen die geringsten Druckfestigkeiten aufweisen. Verfolgt man die Druckfestigkeit über mehrere Preßdruckstufen, so zeigen sich folgende Abhängigkeiten:

Bei Aqua demineralisata (A) und Kluwel GF (A) (Abb. 30) nehmen über den gesamten Druckbereich mit steigendem Preßdruck die Druckfestigkeiten zu. Wie diese Beispiele verhalten sich die meisten der untersuchten Bindemittel.

Abb. 30



Die Kurven 3 und 4 dagegen zeigen, daß bei mit Kollidon 25 (A) und Natrosol 250 LR (A) hergestellten Tabletten die Druckfestigkeit bereits ein Maximum erreicht, während die Durchlaufzeiten weiter ansteigen. Dieses Maximum liegt bei den mit Cellulose Gum 7LI granulierten Tabletten bei noch geringeren Durchlaufzeiten (Kurve 5). Obwohl hier die Durchlaufzeiten von 28 auf 68 sec ansteigen, nimmt die Druckfestigkeit nur noch um 0,1 kg zu.

Die zunehmende Verdichtung der Tablette, wie sie sich in den ansteigenden Durchlaufzeiten äußert, bedeutet nicht in allen Fällen eine Verbesserung der Druckfestigkeit.

3.3.2.3.

Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Luftdurchlässigkeit

Die Frage nach dem Einfluß der Luftdurchlässigkeit auf die Zerfallszeit von Tabletten läßt sich anhand folgender Beispiele beantworten:

1. Mit Ausnahme der unter Verwendung von Cellulose Gum 7LI hergestellten Tabletten stimmen die Zerfallszeiten in beiden Rezepturen weitgehend überein (s. Tab. 17). Die Durchlaufzeiten sind dagegen in der A-Rezeptur 2 - 3 mal höher als in der B-Rezeptur.

2. Bei etwa gleichen Durchlaufzeiten von 43 bis 45 sec schwanken die Zerfallszeiten folgendermaßen:

Pulverpressung	(A)	40 sec
Gelatina alba	(A)	97 sec
Klu cel GF	(A)	125 sec

Es ist nicht möglich, einer Durchlaufzeit eine bestimmte Zerfallszeit zuzuordnen. Diese Tatsache beweist, daß nicht die Durchlaufzeit, sondern allein die Bindemittel die Zerfallszeiten entscheidend beeinflussen.

Wie verschiedenartig die Zusammenhänge zwischen der Zerfallszeit und der Luftdurchlässigkeit sind, zeigen die folgenden Ergebnisse:

Die mit folgenden Bindern hergestellten Tabletten haben mit steigenden Durchlaufzeiten zunehmende Zerfallszeiten:

Klu cel GF	(A)
Stärkekleister	(A)
Gelatina alba	(A, B)
Pulverpressung	(A, B)
Aqua demineralisata	(B)

Die Kurve 1 in Abb. 31 zeigt als Beispiel für das beschriebene Verhalten die Werte der stärkekleisterhaltigen Tabletten.

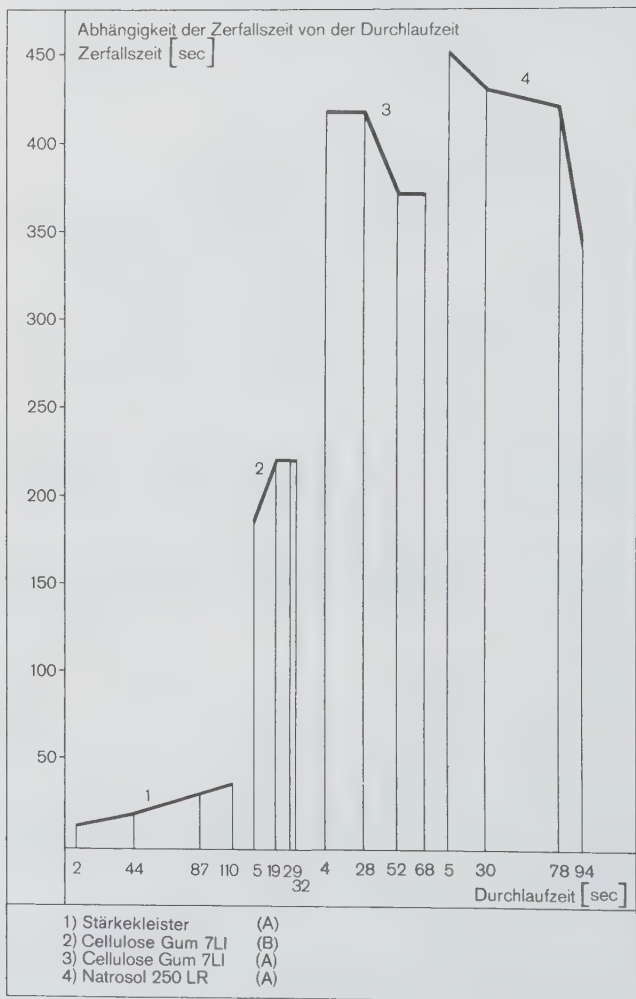
Die Zunahme der Zerfallszeiten nähert sich bei Tabletten, die mit Wasser granuliert wurden und bei kollidonhaltigen Tabletten trotz linearem Anstieg der Durchlaufzeiten einem Maximum. Kurve 2 zeigt als Beispiel das Verhalten von Tabletten, die mit Cellulose Gum 7LI in der B-Rezeptur hergestellt wurden.

Nicht Zunahme, sondern Abnahme der Zerfallszeiten bei steigenden Durchlaufzeiten ist bei den Tabletten zu beobachten, die mit Natrosol 250 LR und Cellulose Gum 7LI in der A-Rezeptur hergestellt wurden.

Diese Abnahme findet bei den cellulose-gum-haltigen Tabletten nur zwischen den beiden mittleren Durchlaufzeiten statt, bei den Tabletten mit Natrosol 250 LR dagegen über alle Durchlaufzeiten (Kurven 3 und 4).

In Verbindung mit steigenden Durchlaufzeiten werden zunehmende, stagnierende und fallende Zerfallszeiten gemessen, was wiederum beweist, daß nicht die Durchlaufzeit, sondern der Binder den entscheidenden Einfluß ausübt.

Abb. 31



3.3.2.4.

Abhängigkeit des t_{50} -Wertes der Wirkstofffreigabe von der Luftdurchlässigkeit

Wie bereits beschrieben, zeigen die elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Tablettenoberflächen, daß die Milchzuckerkristalle mit steigendem Preßdruck zunehmend verschmelzen. Die in allen untersuchten Preßreihen ansteigenden Durchlaufzeiten können als zusätzlicher Beweis dieser elektronenoptisch beobachteten Verdichtung der Tabletten gelten. Während sich die Wirkstoffkristalle bei der unverpreßten Pulverpreßmasse und bei den Granulaten überwiegend zwischen den Hilfsstoffen befinden, können sie nach dem Verpressen von den Hilfsstoffen, besonders von dem fließenden Milchzucker, eingeschlossen werden. Die durch das Mikronisieren stark aerophilen Wirkstoffkristalle werden dabei von anhaftenden Luftbläschen befreit, die für die sehr geringe Auflösungsgeschwindigkeit der Reinsubstanz verantwortlich sind. Sie verhindern weitgehend die Benetzung der Substanz. Damit ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine gute Auflösungsgeschwindigkeit nicht erfüllt.

Gelingt es, durch Granulieren und Verpressen, die Luftbläschen zu entfernen und dadurch die Benetzung zu verbessern, so wirkt sich das positiv auf die Wirkstofffreigabe aus. Diese Überlegungen werden dadurch bestätigt, daß bei der Pulverpressung und den mit demineralisiertem Wasser hergestellten Tabletten die t_{50} -Werte der Wirkstofffreigabe mit zunehmenden Durchlaufzeiten besser werden (Abb. 32, Kurve 5).

Die deutlich besseren t_{50} -Werte der wassergranulierten Tabletten gegenüber denen der Pulverpressung sind wiederum auf die gleichen Vorgänge zurückzuführen. Durch das Durchfeuchten und Granulieren werden schon vor dem Verpressen Wirk- und Hilfsstoffe enger aneinandergebracht. Ein Teil des Milchzuckers löst sich in der Granulierflüssigkeit. Während der Trocknung bilden sich unter Austreiben der Luft kompakte Krusten. Die in den verkrusteten Teil des Milchzuckers eingebetteten mikronisierten Fluocortolontrimethylazetatkristalle sind weitgehend von anhaftenden Luftbläschen befreit. Bei Einwirken des Preßdruckes wird die Benetzbarkeit und damit die Wirkstofffreigabe weiter verbessert. Die längeren Durchlaufzeiten der wassergranulierten Tabletten gegenüber denen der Pulverpressung sind ein Beweis für das geringere Porenvolumen und den kleineren Luftanteil dieser Tabletten. Die verbesserte Wirkstofffreigabe der wassergranulierten Tabletten spricht für die Richtigkeit dieser Theorie.

Wird zum Durchfeuchten der inneren Phase eine binderhaltige Lösung verwendet, so finden primär die gleichen Vorgänge statt, wie bei dem binderfreien, reinen Lösungsmittel. Zusätzlich wird die Wirkstofffreigabe durch die verschiedenen Benetzungseigenschaften und das Quell- bzw. Lösungsverhalten des Binders in der Testflüssigkeit beeinflusst.

An der Wirkstofffreigabe bei binderhaltigen Tabletten sind daher mindestens drei Teilprozesse beteiligt. Nur wenn die Summe aller Teilprozesse positiv ist, wird die Auflösungsgeschwindigkeit bzw. die Wirkstofffreigabe verbessert.

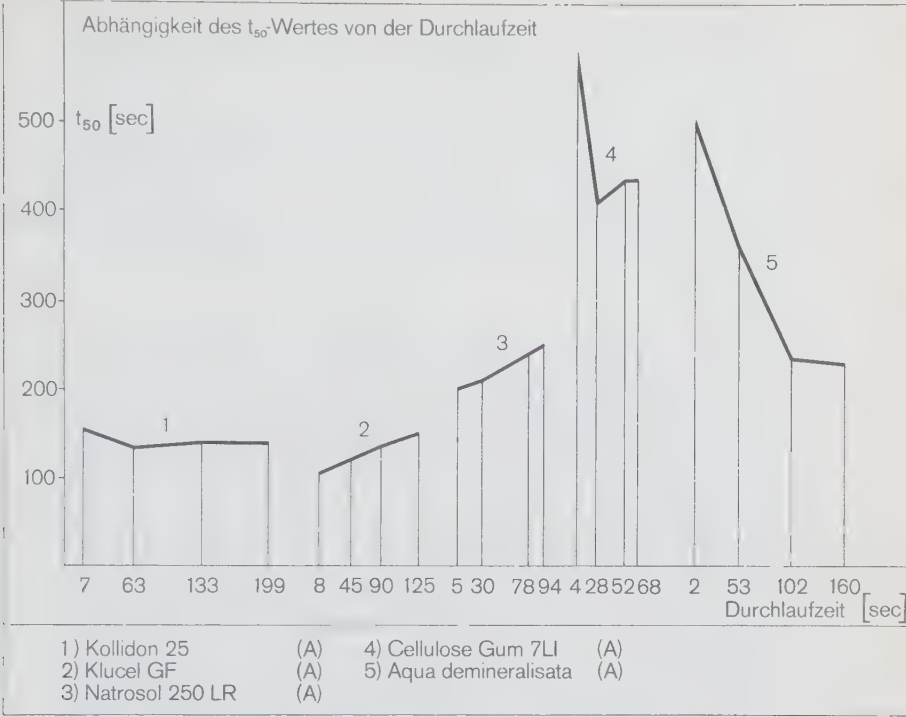
Der Vergleich der Freigabewerte von binderhaltigen Granulaten mit denen der Pulverpressungen in Tab. 18 und 19 zeigt, daß sich das Granulieren, ob mit oder ohne Binder, stets verbessernd auf die Wirkstofffreigabe auswirkt. Von allen untersuchten Granulaten hat nur das stärkekleisterhaltige schlechtere Freigabewerte als die binderfreie, ungranulierte Pulvermasse. Auch bei diesem Granulat wird die Benetzbarkeit über der der Pulvermasse liegen. Da der Binder nur sehr langsam quillt, gibt er den Wirkstoff stark verzögert an die Testflüssigkeit ab. Die Untersuchung der binderhaltigen Tabletten auf die Wirkstofffreigabe in Abhängigkeit von den Durchlaufzeiten zeigt nicht mehr das einheitliche Bild wie bei den binderfreien Tabletten. Auch bei diesen Zubereitungen nehmen die Durchlaufzeiten mit steigendem Preßdruck zu. Die Tabletten werden dichter gepackt, und die Benetzbarkeit wird sich verbessern. Da sich aber die Binder aufgrund ihrer Struktur und ihres plastischen Verhaltens unter Druck unterschiedlich verhalten, werden ganz verschiedene Abhängigkeiten zwischen den t_{50} -Werten und den Durchlaufzeiten beobachtet. Sie lassen sich im wesentlichen in drei Gruppen zusammenfassen.

Tab. 18: Wirkstofffreigabe aus Granulaten und Tabletten

Rezeptur A	Wirkstofffreigabe	
	50 % [sec]	n. 20 Min. [%]
Granulate		
Pulverpressung	>1200	46,4
Aqua demineral.	561	55,2
Klucel GF	57	90,0
Natrosol 250 LR	51	81,0
Gelatina alba	204	82,5
Kollidon 25	165	65,6
Cellulose Gum 7LI	609	57,5
Gummi arabicum	>1200	48,4
Amylum Maydis	>1200	25,9
Tabletten (Preßdr. 3000 kg/cm²)		
Pulverpressung	645	54,3
Aqua demineralisata	243	63,0
Klucel GF	138	90,0
Gelatina alba	208	83,3
Kollidon 25	138	70,9
Natrosol 250 LR	243	72,9
Cellulose Gum 7LI	440	62,2
Gummi arabicum	408	54,9
Amylum Maydis	>1200	38,3

Tab. 19: Wirkstofffreigabe aus Granulaten und Tabletten

Rezeptur B	Wirkstofffreigabe	
	50 % (sec)	n. 20 Min. (%)
Granulate		
Pulverpressung	>1200	47,8
Aqua demineralisata	240	62,8
Gelatina alba	273	73,2
Kollidon 25	162	66,1
Cellulose Gum 7LI	411	62,2
Tabletten (Preßdr. 3000 kg/cm²)		
Pulverpressung	720	54,9
Aqua demineralisata	207	64,7
Gelatina alba	187	79,4
Kollidon 25	129	72,1
Cellulose Gum 7LI	351	62,2



Mit Stärkekleister und Gummi arabicum hergestellte Tabletten verhalten sich wie die binderfreien Zubereitungen. Die t_{50} -Werte werden mit zunehmenden Durchlaufzeiten besser. Beispielfhaft für solches Verhalten sind die mit demineralisiertem Wasser granulierten Tabletten (Abb. 32, Kurve 5).

Die mit Klucel GF, Natrosol 250 LR und Gelatina alba hergestellten Tabletten zeigen ein von der eben beschriebenen Gruppe entgegengesetztes Verhalten:

Obwohl auch hier die Tabletten dichter werden, was die steigenden Durchlaufzeiten beweisen, und damit verbunden die Benetzbarkeit besser werden müßte, nehmen die t_{50} -Werte deutlich ab. Die sehr guten Freigabewerte der mit diesen Bindern hergestellten Granulate beweisen, daß der Benetzungseffekt und die Auflösungsgeschwindigkeit dieser Binder sehr gut sein müssen.

Kann man bei Klucel GF und Gelatina alba die steigenden Zerfallszeiten für die verzögerten t_{50} -Werte verantwortlich machen, so ist das für Natrosol 250 LR nicht möglich, da die Zerfallszeiten mit steigenden Durchlaufzeiten abnehmen (Abb. 32, Kurven 2 und 3).

Da kein Wechsel der Zerfallsform beobachtet wird, bleibt für das beschriebene Verhalten nur die Erklärung, daß der Binder unter Druck Veränderungen unterliegt, die in separaten Untersuchungen geklärt werden müßten.

Zu den Bindern, bei denen trotz steigender Durchlaufzeiten keine deutliche Änderung des t_{50} -Wertes festzustellen ist, gehört Kollidon 25 in beiden Rezepturen (s. Kurve 1 in Abb. 32). Die stark ansteigenden Durchlaufzeiten lassen den Schluß zu, daß auch hier durch Verdichtung der Tabletten die Benetzbarkeit verbessert wird. Sie kommt aber nicht zur sichtbaren Wirkung, da mit den ansteigenden Zerfallszeiten die Wirkstofffreigabe bei dieser Zerfallsform zunehmend verzögert wird.

Cellulose Gum 7LI verhält sich anders als die beschriebenen Binder (Abb. 32, Kurve 4). Es läßt sich nicht in die einzelnen Gruppen einordnen, da es Verhaltensweisen mehrerer Gruppen hat.

Mit steigenden Durchlaufzeiten wird anfangs der t_{50} -Wert verbessert, um dann wieder abzunehmen. Schließlich bleibt der t_{50} -Wert trotz steigender Durchlaufzeiten konstant.

Die mit diesem Binder hergestellten Granulate sind hart und widersetzen sich der plastischen Deformation (70). Unter Druck könnten die Tabletten anfangs zwar verdichtet werden aber ohne wesentliche plastische Deformation der Granulen. Die Verdichtung würde die Benetzbarkeit verbessern, während die Löslichkeit des Binders unverändert bleibt. Erst wenn sich die Verteilung des Binders bei höheren Durchlaufzeiten ändert, könnte sich der t_{50} -Wert verschlechtern mit einem Maximum, das vor Erreichen des Höchstwertes der Durchlaufzeit liegt.

Bisher wurde die Abhängigkeit der t_{50} -Werte von den steigenden Durchlaufzeiten betrachtet.

Werden die Binder dagegen nach den höchsten Durchlaufzeiten der Reihe nach geordnet (I) und stellt man dieser Reihe die nach schlechter werdenden t_{50} -Werten geordnete Reihe derselben Binder gegenüber (II), so ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 20	Durchlaufzeiten		t_{50} -Wert
	(sec)	(Preßdruck 3000 kg/cm ²)	(sec)
(I)		(II)	
Kollidon 25	199	Klucel GF	138
Gummi arabicum	160	Kollidon 25	138
Gelatina alba	130	Gelatina alba	208
Klucel GF	125	Natrosol 250 LR	243
Natrosol 250 LR	94	Gummi arabicum	408
Cellulose Gum 7LI	68	Cellulose Gum 7LI	440
Stärkekleister	36	Stärkekleister	> 1200

(Die binderfreien Tabletten werden nicht berücksichtigt, weil sie sich anders verhalten).

Aus der Gegenüberstellung in Tab. 20 geht hervor, daß lange Durchlaufzeiten mit guten Freigabewerten korrelieren können (Kollidon 25), aber nicht müssen, denn die Freigabewerte aus gummi-arabicum-haltigen Tabletten zeigen zwar ebenfalls lange Durchlaufzeiten, damit verbunden aber geringe Freigabewerte. Stärkekleister zeigt die kürzesten Durchlaufzeiten, gekoppelt mit den schlechtesten Freigabewerten. Dennoch hat gerade bei diesen Tabletten die Durchlaufzeit einen nur geringen Einfluß auf die Wirkstofffreigabe. Entscheidend allein ist hier die besonders lange Lösungszeit des Binders in der Testflüssigkeit. Es wurde beobachtet, daß sich noch nach einer Versuchsdauer von drei Stunden unzerfallene Granulen in dem Testgefäß befanden.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß es keine allgemeingültige Abhängigkeit zwischen der Luftdurchlässigkeit und der Wirkstofffreigabe gibt. Sie ist stets vom verwendeten Binder abhängig.

3.4.

Einfluß der Zerfallsform auf die Wirkstofffreigabe

In der vorliegenden Arbeit werden zur Beurteilung der Binder unter anderem die Zerfallszeit und die Wirkstofffreigabe herangezogen. Die Messung der Zerfallszeit ist die ältere Beurteilungsmethode und geht davon aus, daß mit einem raschen Zerfall eine schnelle Wirkstofffreigabe korreliert. Unterschiedliche Zerfallsformen, wie sie im Kap. 3.3.1.4. beschrieben werden, finden keine Berücksichtigung. An dieser Stelle soll deshalb kurz auf die Beziehungen zwischen Zerfallsform und Wirkstofffreigabe eingegangen werden.

Beim staubförmigen Zerfall werden die Primärteilchen sofort frei. Sie werden schon während des Zerfalls der Testflüssigkeit zum Lösen angeboten. Lange Zerfallszeiten halten das Wirkstoffangebot an die Testflüssigkeit niedrig, rascher Zerfall dagegen wirkt sich positiv auf die gelöste Wirkstoffmenge aus. Bei Tabletten, die mit Kollidon 25, Klucel GF oder Aqua demineralisata granuliert wurden, finden wir diese Zerfallsform. Die Verzögerung der Wirkstofffreigabe durch steigende Zerfallszeiten ist bei diesen Tabletten besonders deutlich (s.S. 75).

Zerfällt die Tablette mikro- oder makrogranulär, so liegen überwiegend Sekundärpartikel vor. Erst durch weiteren Zerfall in Primärteilchen steigt das Wirkstoffangebot an die Testflüssigkeit bis zu einem Maximum an. Die herkömmlichen Zerfallsprüfungen beurteilen nur den ersten Teil des beschriebenen Vorganges. Sie sagen nichts darüber aus, wie schnell die Sekundärpartikel weiter zerfallen. Je schneller die Sekundärteilchen in Primärteile zerfallen, desto mehr nähert sich der granuläre dem staubförmigen Zerfall und desto größer wird der Einfluß der Zerfallszeit auf die Wirkstofffreigabe.

Erfolgt der weitere Zerfall der Granulen nur langsam, wie dies beim Zerfall der Stärkekleistertabletten beobachtet wird, so wird der Einfluß der Zerfallszeit immer geringer.

Wie die Untersuchungen von Schroeter et al. (71), Morrison und Campbell (72) und die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, ist es nicht möglich, generell von der Zerfallszeit eines Preßlings auf dessen Wirkstofffreigabe zu schließen.

3.5.

Rangfolge der Binder nach den physikalischen Eigenschaften der Tabletten und ihrer Wirkstofffreigabe

In den vorangegangenen Kapiteln wurde der Einfluß von Formulierung und Herstellungsgang auf die physikalischen Eigenschaften und die Wirkstofffreigabe der mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten untersucht, um Abhängigkeiten und Gesetzmäßigkeiten zu erkennen.

Im folgenden Teil soll eine absolute Bewertung der als Binder eingesetzten Substanzen erfolgen. Anhand der physikalischen Eigenschaften und der Wirkstofffreigabe soll geklärt werden, in welchem Maße sich die Binder zur Herstellung von Tabletten eignen.

Um zu einer Rangfolge in der Güte der Binder zu kommen, werden alle mit 3000 kg/cm^2 gepreßten Tabletten einmal nach ihren physikalischen Eigenschaften, zum anderen nach ihrer Wirkstofffreigabe, jeweils mit dem besten Wert beginnend, eingeordnet (Tab. 21).

Tab. 21: Vergleich der Rangfolgen von physikalischen Eigenschaften und Freigabewerten der wirkstoffhaltigen Tabletten
(Preßdruck 3000 kg/cm^2)

Physikalische Eigenschaften	Wirkstofffreigabe
Rezeptur A	
1 Kollidon 25	1 Klucel GF
2 Gelatina alba	2 Gelatina alba
3 Gummi arabicum	3 Kollidon 25
4 Klucel GF	4 Natrosol 250 LR
5 Natrosol 250 LR	5 Aqua demineralisata
6 Amylum Maydis	6 Cellulose Gum 7LI
7 Cellulose Gum 7LI	7 Gummi arabicum
8 Pulverpressung	8 Pulverpressung
9 Aqua demineralisata	9 Amylum Maydis
Rezeptur B	
1 Kollidon 25	1 Gelatina alba
2 Gelatina alba	2 Kollidon 25
3 Cellulose Gum 7LI	3 Aqua demineralisata
4 Pulverpressung	4 Cellulose Gum 7LI
5 Aqua demineralisata	5 Pulverpressung

Der Vergleich der beiden Reihen macht deutlich, daß die physikalischen Eigenschaften der Tabletten und die Wirkstofffreigabe von dem Binder verschieden stark beeinflußt werden. Gute mechanische Eigenschaften gehen nicht immer mit guten Freigabewerten einher, da ganz verschiedene Bindereigenschaften, wie Klebfähigkeit, Benetzbarkeit, Netzwirkung und Quell- bzw. Lösungsvermögen in der Testflüssigkeit, dafür verantwortlich sind. Innerhalb der Reihen werden die Binder fortlaufend numeriert. Addiert man die Punkte in beiden Reihen und ordnet die Binder nach der Höhe der erhaltenen Zahl, so bekommt man eine Wertung, die vollkommen gleich die physikalischen Eigenschaften der Tabletten wie die Wirkstofffreigabe betrachtet (Tab. 22).

Tab. 22: Rangfolge der Binder nach den Tabletteneigenschaften

Rezeptur A	Rezeptur B
Punkte	Punkte
4 Kollidon 25	3 Kollidon 25
4 Gelatina alba	3 Gelatina alba
5 Klucel GF	
9 Natrosol 250 LR	
10 Gummi arabicum	
13 Cellulose Gum 7LI	7 Cellulose Gum 7LI
14 Aqua demineralisata	8 Aqua demineralisata
15 Amylum Maydis	
16 Pulverpressung	9 Pulverpressung

Die in Rezeptur B eingesetzte Anzahl an Bindern ist aufgrund des Auswahlverfahrens (s.S. 30) geringer als in der A-Rezeptur. Beide Reihen weisen aber die gleiche Rangfolge auf und die vollständige Reihe unter Rezeptur A kann daher als repräsentativ gelten.

Mit jeweils gleichen Punktzahlen in beiden Rezepturen stehen Kollidon 25 und Gelatina alba auf Platz 1 der Tabelle.

Die in Tab. 22 ermittelte Rangfolge gilt nur für die verwendeten Rezepturen mit dem Fluocortolontrimethylazetat. Werden in diese, in der Praxis häufig verwendeten Rezepturen, geringe Mengen anderer mikronisierter Kortikoide eingearbeitet, so können ähnliche Ergebnisse erwartet werden. Die endgültige Rangfolge der Binder wird nach der abschließenden Bewertung im folgenden Kapitel festgelegt.

3.6.

Zusammenfassende Beurteilung der untersuchten Tablettenbinder

Tab. 21 zeigt binderfreie und binderhaltige Zubereitungen. Zu den binderfreien gehören die nichtgranulierte Pulverpressung und die mit Aqua demineralisata hergestellten Granulate und Tabletten. Der Vergleich der binderhaltigen Zubereitungen untereinander erlaubt Aussagen über den Einfluß des Binders auf die Tabletteneigenschaften. Um einen Eindruck von der wahren Höhe des Bindereinflusses auf die Tabletteneigenschaften zu bekommen, wurden die binderfreien Formulierungen hergestellt. Eine Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Pulverpressung zeigt den Einfluß des Bindemittels inklusive der Granulierflüssigkeit, während der Anteil des binderfreien Lösungsmittels an den Tabletteneigenschaften dadurch ermittelt wurde, daß mit der für die Binderlösung benutzten Wassermenge ein reines Krustengranulat hergestellt und zu Tabletten verpreßt wurde.

Der Vergleich der Tabletteneigenschaften der beschriebenen Formulierungen zeigt, daß jeder Binder die untersuchten Parameter in einer ihm eigenen Art beeinflusst. Das äußert sich darin, daß sich die mechanischen Eigenschaften von Binder zu Binder unterscheiden. Daß sie aber stets besser als die der binderfreien Tabletten sind, beweist, daß echte Kleber verwendet wurden. Die Zerfallszeiten sind gegenüber den binderfreien Zubereitungen mit Ausnahme der stärkekleisterhaltigen Tabletten verlängert, da Quellen und Lösen des Binders zusätzlich Zeit beanspruchen. Diese Vorgänge wirken sich u.a. auf die Wirkstofffreigabe aus.

Vergleicht man die Eigenschaften der wassergranulierten Tabletten mit denen der Pulverpressung, so zeigt sich in den physikalischen Eigenschaften kein Unterschied. In der Wirkstofffreigabe dagegen wird eine wesentliche Verbesserung gegenüber der Pulverpressung deutlich (s.S. 82).

Für die binderhaltigen Zubereitungen kann pauschal gesagt werden, daß die synthetischen Produkte unter ihnen in weit geringerem Maße kontaminiert sind als die Naturprodukte (73). Auch in der Frage der Konstanz der Qualität sind die synthetischen Produkte den Naturprodukten deutlich überlegen. Während die Herstellerfirmen synthetischer Produkte eine gewisse Qualitätskonstanz garantieren, sind Naturprodukte bekannterweise großen Qualitätsschwankungen unterworfen. Das stellt die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse stark in Frage.

Um abschließend ein umfassendes Urteil über die Eignung der untersuchten Substanzen als Tablettenbinder abgeben zu können, wird die Tabelle 22 unter Einbeziehen aller Meßwerte und Gesichtspunkte, die zur Beurteilung dienen können, diskutiert.

Kollidon 25

Kollidon 25 ist ein nichtionogenes Polymerisat des Vinylpyrrolidons mit dem Molekulargewicht 25 000. Die mit diesem Binder hergestellten Lösungen sind idealviskos und von neutralem pH. Da es auch in organischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Äthanol, Methylenchlorid oder Glycerin, löslich ist, kann es auch zur Verarbeitung von Wirkstoffen eingesetzt werden, die beim Granulieren mit Wasser chemisch verändert werden.

Sowohl die Leertabletten als auch die unter Verwendung von Kollidon 25 als Binder hergestellten Wirkstofftabletten haben gute physikalische Eigenschaften. Das Bindevermögen ist so ausgeprägt, daß die Druckfestigkeiten in beiden Rezepturen etwa gleich groß sind.

Die Zerfallszeiten liegen mit etwa 2 Minuten unter denen aller vergleichbaren binderhaltigen Tabletten. Eine Ausnahme bilden nur die stärkekleisterhaltigen Tabletten, was lediglich eine Frage der Zerfallsform ist (s.S. 58).

Den schnellen Zerfall kollidonhaltiger Tabletten führt v.Czetsch-Lindenwald (7 5) darauf zurück, daß das besonders feine PVP-Gerüst schneller quillt und sich löst als gröbere Gerüste, wie sie besonders bei Pflanzenschleimen auftreten.

Während die physikalischen Eigenschaften der kollidonhaltigen Tabletten gut sind, ist die Wirkstofffreigabe nur als gut bis ausreichend zu bezeichnen. Die Anfangsfreigabe ist gut, denn die t_{50} -Werte werden nicht einmal von Klucel GF übertroffen, das die schnellste Anfangsfreigabe von allen untersuchten Bindern aufweist. Der 20-Minuten-Wert fällt gegenüber Klucel GF und Gelatina alba deutlich ab, kann aber dennoch als ausreichend gelten.

Damit sprechen alle genannten Punkte für die Verwendung von Kollidon 25 als Tablettenbinder.

Gelatina alba

Die mit diesem Binder hergestellten Tabletten haben gute physikalische Eigenschaften. Druckfestigkeit und Zerfall erreichen zwar in beiden Rezepturen nicht ganz die Werte der kollidonhaltigen Tabletten, dafür ist die Wirkstofffreigabe schnell und vollständiger als bei diesen.

Die Anwendung von Gelatina alba als Granulierflüssigkeit ist nicht problemlos. Als Protein gehört es zu den amphoterer Stoffen und kann als Säure oder Base reagieren. Kritiklos angewendet, kann das zu Inkompatibilitäten mit dem Wirkstoff führen. Richtig angewendet, ergibt sich dagegen die Möglichkeit, durch pH-Verschiebung Unverträglichkeiten zu verhindern.

Die Leerversuche haben gezeigt, daß die Binderkonzentration von 2 % pro Tablette bei Gelatina alba zu hoch gewählt ist. Es ist der einzige der untersuchten Binder, bei dem sich die physikalischen Eigenschaften der Tabletten bei Steigerung des Binderanteils von 1 auf 2 % verschlechtern. Da es sinnlos wäre, Tabletten mit einer offensichtlich falschen Binderkonzentration zu Vergleichszwecken heranzuziehen, wurden die mit einem Prozent Gelatine granulierten Tabletten untersucht.

Außerdem neigen besonders die mit diesem Binder hergestellten Knetmassen zu plastischem Fließen. Diese Komplikation kann schon an Tagen mit hoher Luftfeuchte auftreten. Den guten Tabletteneigenschaften stehen die beschriebenen Nachteile in Fragen der Verarbeitung, Kontamination und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gegenüber. Da gerade einige der letztgenannten Punkte erst in neuerer Zeit untersucht und in den Vordergrund gerückt wurden, stand der Anwendung von Gelatine früher nichts im Wege. Wie die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, könnte dieser Binder heute leicht durch synthetische Produkte, wie Kollidone oder Zellulosen (z.B. Klucel GF), ersetzt werden.

Klucel GF

Hydroxypropylzellulose ist ein nichtionogener wasserlöslicher Zelluloseäther. Die Leerversuche haben gezeigt, daß die mit diesem Binder in der B-Rezeptur hergestellten Tabletten ungenügende mechanische Eigenschaften haben. Die Klebkraft reicht in der eingesetzten Konzentration nicht aus, um den hohen Maisstärkeanteil dieser Rezeptur zu binden, deshalb wurde er nur in der A-Rezeptur bei den Wirkstoff-tabletten eingesetzt.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Tabletten sind ausreichend. Die Wirkstoff-freigabe ist so schnell und vollständig, daß bereits nach 6 Minuten 90 % des Wirk-stoffes in der Testflüssigkeit gelöst sind. Mit diesen erstklassigen Freigabewerten liegt Klucel GF mit weitem Vorsprung an der Spitze aller untersuchten Rezepturen.

Die geringe Klebkraft könnte durch Konzentrationserhöhung ausgeglichen werden, zumal sich der Binder problemlos verarbeiten läßt, und die Konzentration der Bin-derlösung noch zu steigern ist.

Selbst wenn wider Erwarten eine Verschlechterung der Wirkstofffreigabe mit Erhöhen des Klucelanteiles eintreten würde, so dürfte sie kaum unter das für die Wirkstoff-freigabe geforderte Limit absinken.

Natrosol 250 LR

Hydroxyäthylzellulose zeigt als nichtionogener Zelluloseäther eine gute Verträglichkeit mit Elektrolyten. In dem untersuchten Polymerisationsgrad ist es problem-los zu verarbeiten.

Wie bei Klucel GF ist auch bei diesem Binder die mechanische Festigkeit nur in der A-Rezeptur ausreichend. Die Zerfallszeiten haben sich gegenüber den Leer-tabletten zwar deutlich verschlechtert, übersteigen aber das geforderte Limit von 5 Minuten in Wasser als Testflüssigkeit nicht, da die Zerfallszeiten in Wasser wesentlich kürzer sind als in 0,1 n Salzsäure.

Auch bei diesem Binder müßte die Konzentration pro Tablette erhöht werden, um ihn auch in der B-Rezeptur einsetzen zu können.

Das würde einerseits die Zerfallszeiten weiter verlängern, andererseits die Wirkstoff-freigabe mit Sicherheit verschlechtern, da gerade dieser Binder sehr empfindlich auf das Verpressen reagiert. Die in dieser Konzentration durchaus ausreichende Wirkstoff-freigabe könnte sich dabei so weit verschlechtern, daß sie als ungenügend gelten würde. Im Gegensatz zu Klucel GF versprechen Versuche in dieser Richtung bei Natrosol 250 LR keinen Erfolg.

Die guten Freigabegeschwindigkeiten aus dem mit diesem Binder hergestellten Granulat lassen an eine Verwendung als Binder für die Arzneiform des Granulates denken.

Gummi arabicum

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die mit Gummi arabicum granulierten Tabletten in beiden Rezepturen gute physikalische Eigenschaften aufweisen. Des-halb wurde es lange Zeit als Binder in der Tablettenfabrikation benutzt. Erst als man erkannte, daß die in ihm enthaltenen Oxydasen und Peroxydasen zu Inkompatibilitäten führten, wurde seine Anwendung seltener. Da die Galeniker die Tabletten lange Zeit ausschließlich nach ihrem Aussehen und nach ihren physikalischen Eigenschaften beurteilten, mußten sie Gummi arabicum als guten Binder bezeichnen.

Mit der Untersuchung der Wirkstofffreigabe erst wird deutlich, daß die bisher zur Beurteilung von Tabletten herangezogenen Parameter nicht ausreichen. Die Wirk-stofffreigabe aus Tabletten, die mit diesem Binder hergestellt wurden, ist so zögernd und unvollkommen, daß sie als schlecht bezeichnet werden muß.

Da sich bei einigen anderen Bindern gezeigt hat, daß sich die Wirkstofffreigabe der beiden Rezepturen nicht unterscheidet, wurde auf die Untersuchung der B-Rezeptur verzichtet.

Die besonders schnelle Zersetzung des Arabsichgummi-Schleimes durch Bakterien, seine Neigung zu Inkompatibilitäten, besonders aber die schlechte Wirkstofffreigabe, sprechen gegen seine Verwendung als Tablettenbinder.

Cellulose Gum 7LI

Natriumcarboxymethylzellulose, das Natriumsalz der Zelluloseglykolsäure, ist ein anionischer Polyelektrolyt. Die durch Hydrolyse bedingte alkalische Reaktion kann zu Unverträglichkeiten mit Säuren führen. Im sauren Milieu flockt die freie Polykarbonsäure aus, was zu den auf S. 60 beschriebenen unterschiedlichen Zerfallsformen in demineralisiertem Wasser und in 0,1 n Salzsäure führt. Dennoch wird Carboxymethylzellulose-Na in der Literatur als Binder beschrieben (75-77).

Die Untersuchungen an Leertabletten haben gezeigt, daß mit diesem Binder hergestellte Tabletten gute Abrieb- und Druckfestigkeiten bei ausreichenden Zerfallszeiten aufweisen.

Mit Einarbeiten des Wirkstoffes nimmt aber gerade bei Tabletten mit diesem Binder die Druckfestigkeit besonders stark ab. Über ein Maximum hinaus werden die Tabletten auch bei Steigerung des Preßdruckes nicht mehr härter. Chalabala und Heliöva begründen dies mit dem Verlust der plastischen Deformation solcher zumeist sehr harten Granulate (70).

Besonders niedrig ist die Druckfestigkeit bei den Tabletten in der B-Rezeptur, in der sie nur noch etwa die Hälfte von der der A-Rezeptur beträgt.

Die Wirkstofffreigabe ist aus beiden Rezepturen gleich schlecht. Aus den t_{50} -Werten geht hervor, daß die Anfangsfreigabe stark verzögert ist. Nach 20 Minuten sind weniger als zwei Drittel des Wirkstoffes freigegeben.

Für die untersuchten Formulierungen hat sich Cellulose Gum 7LI damit als Tablettenbinder als ungeeignet erwiesen.

Stärkekleister

K.C.Kwan et al. (78) stufen Stärkekleister in der Brauchbarkeit als Tablettenbinder vor Gummi arabicum und Gelatina alba ein, da die mit diesem Binder hergestellten Tabletten bei ausreichender mechanischer Festigkeit sehr kurze Zerfallszeiten aufweisen. Diese Einstufung dürfte damit besonders auf der kurzen Zerfallszeit basieren. Die Pharmakop. Nordica (79) sieht aus den gleichen Gründen einen 8%igen Stärkekleister zum Granulieren vor.

In den Untersuchungen an Leertabletten konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. In den Wirkstofftabletten verschlechtern sich die physikalischen Eigenschaften auffällig. Die Druckfestigkeit nimmt bis unter das geforderte Limit ab, der Zerfall verlängert sich, bleibt aber unterhalb einer halben Minute.

Die Untersuchung der Wirkstofffreigabe hat folgendes Ergebnis:

Nach 20 Minuten sind erst 38 % des Wirkstoffes freigegeben. Die Zunahme für jede weitere Stunde beträgt konstant nur 10 %.

Da sind die schlechtesten Werte, die bei allen Untersuchungen gefunden wurden, und sie liegen noch unter denen der Pulverpressungen.

Allein aufgrund der schlechten Wirkstofffreigabe, ohne Berücksichtigung der bei diesem Binder zusätzlich auftretenden Mängel in der Verarbeitung, ist von Stärkekleister als Tablettenbinder abzuraten.

Nach der vorausgegangenen Diskussion ergibt sich abschließend folgende Bewertung:

Kollidon 25
Gelatina alba
Klucel GF
Natrosol 250 LR
Cellulose Gum 7LI
Gummi arabicum
Amylum Maydis
Aqua demineralisata
Pulverpressung

Die in Tab. 21 unterhalb von Natrosol 250 LR stehenden Binder erreichen nicht die Mindestwerte eines der Parameter für die physikalischen Eigenschaften oder für die Wirkstofffreigabe. Die Wirkstofffreigabe wird dann als nicht ausreichend betrachtet, wenn während 20 Minuten weniger als zwei Drittel (66,7 %) des Wirkstoffes freigesetzt werden. Die Höhe dieser Forderung scheint berechtigt, da in den vorliegenden Untersuchungen dieser Wert von einigen Bindern weit übertroffen wird.

Cellulose Gum- und stärkekleisterhaltige Tabletten haben zu geringe mechanische Festigkeit und nicht ausreichende Freigabewerte. Die Gummi arabicum enthaltenden Tabletten geben bei ausreichenden physikalischen Eigenschaften den Wirkstoff zu

langsam frei, und bei den zu Vergleichszwecken herangezogenen binderfreien Zubereitungen mangelt es an der Druckfestigkeit und der Wirkstofffreigabe. Nach der abschließenden Diskussion ist Kollidon 25 besser als Gelatina alba einzustufen und Kluccel GF ist unter dem Vorbehalt, daß die Wirkstofffreigabe in höherer Konzentration nicht deutlich schlechter wird, eine Alternative zu Gelatine als Binder bei der Feuchtgranulation.

C) ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel, aus einer größeren Anzahl synthetischer Substanzen und Naturprodukte diejenigen auszusondern, die sich für die Tablettenfabrikation mit vorhergehender Feuchtgranulation als Bindemittel eignen.

Formulierung und Herstellung von Granulaten und Tabletten sind praxisnah gewählt, bis ins Detail hinein normiert und lassen Verallgemeinerungen zu.

Da zur Untersuchung nur Tabletten ausgewählt wurden, die bei gleichem Gewicht unter identischem Preßdruck hergestellt wurden, können alle Ergebnisse direkt miteinander verglichen werden.

Im ersten Teil der Arbeit werden in Leerversuchen verschiedene Zellulosen und Pyrrolidone, außerdem Alginsäure, Alginat P872 und Veegum, sowie die Naturprodukte Gelatina alba, Gummi arabicum und Stärkekleister auf ihre Brauchbarkeit als Tablettenbinder geprüft. Zur Beurteilung werden die physikalischen Eigenschaften der Tabletten, wie Friabilität, Druckfestigkeit und Zerfallszeit herangezogen.

Mittels einer Varianzanalyse wird untersucht, welche der genannten Parameter differenzierte Aussagen über die Tabletteneigenschaften zulassen, um nur diese im zweiten Teil der Untersuchungen zur Charakterisierung der Tabletteneigenschaften heranzuziehen.

Nach den Leerversuchen scheiden Substanzen wie Alginsäure, Alginate, Veegum und viele Polymerisationsgrade der synthetischen Substanzen aus, da sie die Mindestforderungen von 3,0 kg für die Druckfestigkeit, 1,5 % für die Friabilität und weniger als 300 sec für die Zerfallszeit nicht erfüllen.

Die restlichen Binder werden im zweiten Teil der Arbeit in einer erweiterten Versuchsreihe erneut untersucht. In die Tabletten dieser Versuchsreihe wird Fluocortolontrimethylazetat, ein mikronisiertes Kortikoid, eingearbeitet.

Da außer den physikalischen Eigenschaften der Tabletten besonders die Wirkstofffreigabe untersucht werden sollte, wird mit Hilfe einer eigens für diese Untersuchungen zusammengestellten Versuchsanordnung die In-vitro-Freigabe des Wirkstoffes gemessen.

Die Auflösungsgeschwindigkeitskonstante K , die Fuchs et al. (60) bei ihren Untersuchungen benutzen, erwies sich als Charakteristikum für die Wirkstofffreigabe aus den untersuchten Granulaten und Tabletten als ungeeignet, da das zur Bestimmung des K -Wertes aufgestellte mathematische Modell von ihnen nicht befolgt wird. Der Verlauf der Wirkstofffreigabe wurde deshalb mit Hilfe von Freigabekurven dargestellt. Für tabellarische Vergleiche wurden mit dem t_{60} - und dem 20-Minuten-Wert zwei exponierte Punkte der Freigabekurven herangezogen.

Wie die Ergebnisse beweisen, haben die mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten nicht nur unterschiedliche physikalische Eigenschaften, sondern auch die Wirkstofffreigabe differiert in hohem Maße. Die Grenzen, in denen sich die Freigabewerte bewegen, liegen zwischen 90 % in 6 Minuten bei Klucel GF und 38 % in 20 Minuten bei Stärkekleister als Bindemittel. Die Gründe dafür, unter anderem die unterschiedlichen Zerfallsformen, werden diskutiert.

Im Laufe der Untersuchungen tauchte das Problem auf, daß Tabletten, die mit verschiedenem Druck gepreßt wurden, aufgrund vollkommener Übereinstimmung in Steghöhe, Druckfestigkeit, Zerfallszeit und der Wirkstofffreigabe nicht voneinander zu unterscheiden waren, obwohl elektronenmikroskopische Aufnahmen deutliche Veränderungen der Tablettextur sichtbar machen.

Aus diesem Anlaß wurde ein Gerät zur Messung der Luftdurchlässigkeit entworfen und gebaut. Mit diesem Gerät ist es möglich, mit hoher Meßgenauigkeit selbst geringste Änderungen der Tablettextur zu erfassen.

Da mit der Messung der Luftdurchlässigkeit ein neuer Parameter zur Charakterisierung von Tabletten eingeführt wurde, müssen seine Beziehungen zu den übrigen Tabletteneigenschaften untersucht und die Ergebnisse diskutiert werden. Wie bei den gleichfalls untersuchten Abhängigkeiten zwischen dem Preßdruck und den anderen Tabletteneigenschaften können die Binder aufgrund ähnlichen Verhaltens in Gruppen zusammengefaßt werden, vollkommene Übereinstimmungen treten dagegen nicht auf.

Das beweist, daß der Binder trotz seines geringen Anteils von nur 2 % am Tablettengewicht alle untersuchten Tabletteneigenschaften entscheidend beeinflußt.

Um zu ermitteln, in welchem Maße sich die eingesetzten Substanzen als Tablettenbinder eignen, wurde unter gleich starker Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften der mit verschiedenen Bindern hergestellten Tabletten und ihrer Wirkstofffreigabe eine Rangfolge der Güte der Binder aufgestellt. Unter Einbeziehen aller Gesichtspunkte, die für oder gegen die Eignung einer Substanz als Tablettenbinder sprechen, wie Qualitätskonstanz, mikrobielle Kontamination, Verarbeitungs- und Inkompatibilitätsfragen, wird diese Rangfolge diskutiert und ein abschließendes Urteil über die Brauchbarkeit der untersuchten Substanzen als Tablettenbindemittel gefällt.

Kollidon 25, Kluwel GF und Gelatina alba eignen sich besonders als Bindemittel für die Feuchtgranulation, Natrosol 250 LR, Gummi arabicum, Cellulose Gum 7LI und Stärkekleister erwiesen sich als weniger oder ungeeignet.

Moderne Bestrebungen rücken die Pulverpressungen in den Vordergrund. Diese Art der Tablettenherstellung verzichtet auf das Granulieren und benötigt daher einen neuen Bindertyp, den Trockenbinder.

Es wäre interessant, zumindest einen Teil der untersuchten Binder auf seine Eigenschaften als Trockenbinder zu testen und besonders die Wirkstofffreigabe aus den beiden Formulierungen zu vergleichen.

D)

LITERATURVERZEICHNIS

1. P.L.SETH und P.SPEISER: A.P.V.Informationsdienst 1, 52 (1968)
2. W.A. RITSCHEL: Dtsche Apoth.Ztg. 109/7, 237 (1969)
3. F.A. CAMPAGNA: J.Pharm.Sci. 52, 605 (1963)
4. W.I. HIGUCHI, N.A. MIR und S.J. DESAI: J.Pharm.Sci. 54, 1405 (1965)
5. P.L. SETH und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 41, 400 (1966)
6. J.M. AIRTH, D.F. BRAY und C. RADECKA: J.Pharm.Sci. 56, 233 (1967)
7. G. ERIKSSON: Acta Pharm.Suec. 1, 199 (1964)
8. Pharmac.Danica (1948)
9. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 192 Aulendorf 1966
10. K. MÜNDEL und W. KÄGI: Pharm.Acta Helv. 3, 21 (1957)
11. C.G. GÖTZEL: Treatise on Powder Metallurgy Vol. 1 (1949)
zit.P.L.Seth und K.Münzel, Pharm.Ind. 22, 7 (1970)
12. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 79 Aulendorf 1966
13. P.L. SETH und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 7, 385 (1966)
14. P.L. SETH und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 7, 392 (1966)
15. M. AHMAD und N. PILPEL: Manufact.Chemist, Aerosol News 38, 37 (1967)
16. E. TURBA und H. RUMPF: Chemie-Ing.-Techn. 36, 230 (1964)
17. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 346 Aulendorf 1966
18. E. SHOTTON und J.E. REES: J.Pharmac. 18, 166 (1966)
19. P.L. SETH und K. MÜNDEL: Pharm.Ind. 21, 9 (1959)
20. T.H. LANGAUER und K. STEIGER-TRIPPI: Sci.Pharm. 32, 162 (1964)
21. W.A. STRICKLAND, L.W. BUSSE und T. HIGUCHI: J.Amer.Pharm.Ass.,Sci. 45, 482 (1956)
22. E. SHOTTON und D. GANDERTON: J.Pharm.Pharmacol. 12 Suppl., 87T-92T (1960)
23. O. SCHÜPBACH, F. KESTENHOLZ und R. FURTWÄGLER: D.Pharm.Ind. 11, 743 ff (1968)
24. E. SÖRENSEN: Arch.Pharm.Chem. 74, 211 (1967)
25. P.L. SETH und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 7, 385 f (1966)
26. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 309 Aulendorf 1966
27. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 311 Aulendorf 1966
28. M.B. ABRAMSON und C.V. KING: J.Amer.Chem.Soc. 61, 2290 (1939)
29. R.S. JOHNSON und H.J. McDONALD: J.Amer.Chem.Soc. 72, 666 (1950)
30. D.J. NIEBERGALL und J.E. Goyan: J.Pharm.Sci. 52, 29 (1963)
31. A.B. GARRETT und R.R. COOPER: J.Phys.Coll.Chem. 54, 437 (1950)
32. B. SELMECZI und T.J. LENART: Die Pharmazie 10, 77ff (1968)
33. P.L. SETH und K. MÜNDEL: D.Pharm.Ind. 22, 7 (1960)
34. B. SELMECZI und G.KEDVESSY: Die Pharmazie 8, 565 (1969)
35. B. SELMECZI und M. PELLE: Die Pharmazie 22, 315 (1967)
36. W. AWE und K. STEPPKE: Pharm.Ztg. 105, 32 (1960)
37. B. SELMECZI und M. PELLE: Die Pharmazie 22, 314 (1967)
38. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 300 Aulendorf (1966)
39. P. FUCHS: Galenik Colloquium, Berlin 1968, S. 21
Herausg.Schering AG, Berlin 1969
40. W. NERNST: Z.Phys.Chem. 47, 52 (1904)
41. E. BRUNNER: Z.Phys.Chem. 47, 56 (1904)

42. P.V. DANKWERTS: Ind.Eng.Chem. 43, 1460 (1951)
43. W.I. HIGUCHI: J.Pharm.Sci. 56, 315 (1967)
44. A.B. SDANOVSKY: Zurn.Fiz.Chim. 25, 170 (1951)
45. E. BRUNNER: Z.Phys.Chem. 47, 56 (1904)
46. W. NERNST und E.S. MERRIAM: Z.Phys.Chem. 53, 235 (1905)
47. O. SACKUR: Z.Phys.Chem. 54, 641 (1906)
48. K. JABLCZYNSKI: Z.Phys.Chem. 64, 748 (1908)
49. C. WAGNER: J.Phys.Chem. 53, 1030 (1949)
50. H. NOGAMI, H. FUKUZAWA und Y. NAKAI: Chem.Pharm.Bull. 11, 1389 (1963)
51. E. MARLOWE und F.R. SHANGRAW: J.Pharm.Sci. 56, 498ff (1967)
52. A.G. MITCHELL und J.D. SAVILLE: J.Pharm.Pharmacol. 19, 729-734 (1967)
53. U.S.P. U.S.P. XVIII (1970) S. 402, 450, 530, 699, 738
54. N.F.XIII (1970) Monogr. 20, 423, 450, 678, 695
55. B. REICH und F. GSTIRNER: Arch.d.Pharm. 301, 830 (1968)
56. T. HIGUCHI et al.: J.Amer.Pharm.Ass. 42, 194 (1953)
57. H. NOGAMI, H. FUKUZAWA und Y. NAKAI: Chem.Pharm.Bull. II(11), 1389 (1963)
58. R. TAWASHI und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 38, 310 (1963)
59. R. TAWASHI und P. SPEISER: Pharm.Acta Helv. 37, 529 (1962)
60. P. FUCHS, J. RIEMANN, H. RICHTER, H. RÖPKE und H. GIBIAN: Arzneimittel-Forschung 18, 112 (1968)
61. W.A. RITSCHEL: Dtsche Apoth.Ztg. 109/7, 237 (1969)
62. M. CHALABALA und J. MALY: Pharmaz.Ind. 27, 824 (1965)
63. J. HÖFER und F. GSTIRNER: Pharmaz.Technol. 26, 162 (1964)
64. M. ROLAND: J.Pharm.Belg. 22, 67 (1967)
65. T. HIGUCHI: J.Am.Pharm.Ass., Sci.Ed. 45, 51 (1956)
66. P.L. SETH und P. SPEISER: APV-Inf.Dienst 14, 50 (1968)
67. P.L. SETH und P. SPEISER: APV-Inf.Dienst 14, 51 (1968)
68. W.A. RITSCHEL: Die Tablette, S. 283 Aulendorf 1966
69. C. FÜHRER und G. ERIKSSON: Pharm.Zeitg. 9, 642-645 (1968)
70. M. CHALABALA und M. HELIOVA: Ceskoslov.farm. 14, 499f. (1965)
71. L.C. SCHROETER et al.: J.Pharm.Sci. 51, 865 (1962)
72. A.B. MORRISON und J.A. CAMPBELL: J.Pharm.Sci. 54, 1 (1965)
73. B. WANADI: Diss.Zürich, S.27-34 (1969)
74. H.v. CZETSCH-LINDENWALD und H.P. FIEDLER: Hilfsstoffe für die Pharmazie und angrenzende Gebiete, S. 138, Aulendorf 1960
75. H.v. CZETSCH-LINDENWALD: Makromolekulare Stoffe in Pharmazie und Kosmetik, S. 38ff, Heidelberg 1963
76. K. MÜNZEL, J. BÜCHI und O.-E. SCHULTZ: Galen.Praktikum, S.311, Stuttgart 1959

77. H.v. CZETSCH-
LINDENWALD und
H.P. FIEDLER: Hilfsstoffe für die Pharmazie und
angrenzende Gebiete, S.35, Aulendorf 1960
78. K.C. KWAN, F.O. SWART
und A.M. MATTOCKS: J.Am.Pharm.Ass.Sci. 46, 236 (1957)
79. K. ILVER und
B. JOCHUMSEN: Dansk Tidsskr.Farm 38, 255 (1964)

Lebenslauf

Am 29. November 1937 wurde ich als Sohn des Lehrers Hermann Jentsch und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Strauß, in Goldap in Ostpreußen geboren.

Von 1945 bis 1952 besuchte ich die Grundschule und anschließend die Gerhart-Hauptmann-Oberschule in Wernigerode/Harz. Dort bestand ich 1956 die Reifeprüfung.

Die Berufsausbildung als Apotheker begann ich 1962 mit der Praktikantenzeit in der Körner-Apotheke in Berlin-Friedenau. Das Vorexamen bestand ich 1964 vor dem Prüfungsausschuß in Berlin.

Von 1965 bis 1968 studierte ich an der Technischen Universität und der Freien Universität Pharmazie und bestand 1968 vor dem Prüfungsausschuß in Berlin die Pharmazeutische Prüfung.

Im Anschluß an meine dreivierteljährige Kandidatenzeit in der Körner-Apotheke begann ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Schenck im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität und im Department Galenik der Schering AG Berlin/Bergkamen mit der vorliegenden Promotionsarbeit.

DIFO-DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216